

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



CC9788 U.S. PTO
09/204291



(51) Internationale Patentklassifikation 7 :
C12N 15/12, A61K 48/00

A3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/23588
(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. April 2000 (27.04.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/03343
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Oktober 1999 (18.10.99)

(30) Prioritätsdaten: 198 47 779.1 16. Oktober 1998 (16.10.98) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; In
Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAMMER, Peter
[DE/DE]; Werderstrasse 11, D-69120 Heidelberg (DE).
MÜLLER-SCHILLING, Martina [DE/DE]; In der unteren
Rombach 16, D-69118 Heidelberg (DE). OREN, Moshe
[IL/IL]; Weizmann Inst. of Science, 76100 Rehovot (IL).

(74) Anwalt: HUBER, Bernard; Huber & Schüssler, Truderinger
Strasse 246, D-81825 München (DE).

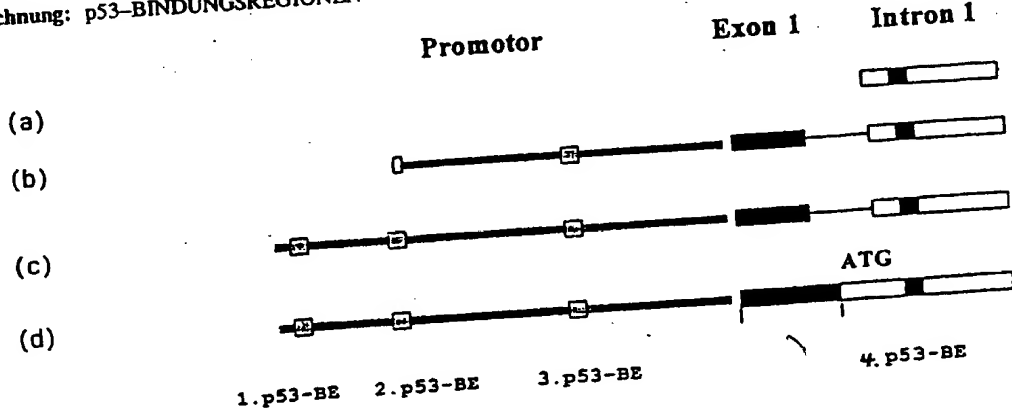
(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. August 2000 (10.08.00)

(54) Title: p53 BINDING AREAS

(54) Bezeichnung: p53-BINDUNGSREGIONEN



(57) Abstract

The present invention relates to p53 binding areas on a CD95 DNA receptor and to the application of the p53 binding areas in order to affect apoptosis or identify suitable substances therefor.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft p53-Bindungsregionen auf einer CD95-Rezeptor-DNA und die Verwendung der p53-Bindungsregionen zur Beeinflussung von Apoptose bzw. zur Identifizierung von hierfür geeigneten Substanzen.

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An:

HUBER, B.
Huber & Schüssler
Truderinger Strasse 246
81825 München
ALLEMAGNE

Huber & Schüssler
Patentanwälte

2 6. JAN. 2001

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Frist:

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

25.01.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
K 2743 Wd

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE99/03343

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
18/10/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
16/10/1998

Anmelder

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
4. **ERINNERUNG**
Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Sülberg, A

Tel. +49 89 2399-7548



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Huber & Schübler
Patentanwälte

26. JAN. 2001

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2743 Wd	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03343	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/10/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 16/10/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/12		
Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 25.01.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Vollbach, S Tel. Nr. +49 89 2399 8715 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.):
Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-12 mit Telefax vom 21/07/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/26-26/26 ursprüngliche Fassung

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-8, eingereicht mit Schreiben vom 16.3.00.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/03343

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- | | |
|--|---------|
| <input type="checkbox"/> Beschreibung, | Seiten: |
| <input type="checkbox"/> Ansprüche, | Nr.: |
| <input type="checkbox"/> Zeichnungen, | Blatt: |

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-12
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-12
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

1. In der vorliegende Anmeldung werden p53 Bindungsregionen auf der CD95-Rezeptor DNA bereitgestellt. Diese Bindungsregionen finden Verwendung in der Identifizierung von Apoptosis beeinflussenden Substanzen und in der Therapie von Erkrankungen.
2. Die folgenden Dokumente des Recherchenberichtes werden für die Beurteilung der Neuheit und der erfinderischen Tätigkeit herangezogen.

- D1: CHAN H ET AL: 'IDENTIFICATION AND ANALYSIS OF A P53 BINDING ELEMENT WITHIN THE PROMOTER OF THE FAS/APO-1 (CD95) GENE' PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY, DE, BERLIN, SPRINGER, Bd. CONGRESS 8, 1992, Seite 778 XP000572417
- D2: EP-A-0 518 650 (UNIV JOHNS HOPKINS ; PHARMAGENICS INC (US)) 16. Dezember 1992 (1992-12-16)
- D3: RUDERT, F. ET AL.: 'Identification of a Silencer, Enhancer, and Basal Promoter Region in the Human CD95 (Fas/APO-1) Gene.' DNA CELL BIOL., Bd. 14, Nr. 11, 1995, Seiten 931-937, XP000906826

D1 beschreibt die Regulation der Expression der CD95 RNA durch p53 und gibt an, daß eine p53 Konsensussequenz 1.3 kB vor dem ATG des CD95 Gens gefunden wurde.

D2 betrifft die Identifizierung von DNA Sequenzen, die p53 binden. Die Bindungsregion für p53 zwischen allen identifizierten Fragmenten weisen strukturell homologe Sequenzen auf. Mittels Genkonstrukte, die das Marker Gen CAT enthalten, wurde ermittelt, daß die Bindung von p53 an die identifizierten Regionen die Expression von CAT auslöst.

Eine Methode zur Selektion von Komponenten wie Oligonukleotide, Peptide und organische Verbindungen, die an diese DNA Sequenzen binden, wird offenbart. Zudem wird die Relevanz der p53 bindenden DNA in der Diagnose und Therapie beschrieben.

D2 ist der nächstliegende Stand der Technik, der sich von der vorliegenden Anmeldung nur dadurch unterscheidet, daß die p53 DNA bindenden Sequenzen nicht dem CD95 Gen zugeordnet wurden. Diese Zuordnung zwischen p53 und dem Gen CD95 kann D1 entnommen werden. Es ist weiterhin bekannt, daß p53 verschiedene Gene anschalten kann. Im Hinblick auf die Tatsache, daß die Bindungsregionen genauestens identifiziert ist, kann durch u.a. ein Computerscreening ermittelt werden, in welchem weiteren Gen

sich eine entsprechende Bindungsregion befindet. Testsystem zur Bestimmung, ob p53 die Transkription stimuliert sind auch im Stand der Technik offenbart. Da weiterhin die Sequenzen, die für CD95 codieren zum Stand der Technik gehören (siehe D3) kann für die Identifizierung von Sequenzen aus dem CD95 Gen, welche p53 binden, keine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden. Es werden nur Standardtechniken verwendet und der Hinweis, der therapeutischen Verwendung ist auch hinlänglich offenbart. Daher ist der gesamte Anmeldegegenstand unter Artikel 33(3) PCT nicht gewährbar.

3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 10-12 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

amended claims

1

K. 2743

Patentansprüche

1. p53-Bindungsregion einer CD95-Rezeptor-DNA, wobei p53 durch Bindung an die p53-Bindungsregion die CD95-Rezeptor-DNA aktivieren kann.
- 5 2. p53-Bindungsregion nach Anspruch 1, mit der Sequenz von Fig. 4 und/oder Fig. 5 bzw. einer hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedlichen Sequenz, wobei letztere Sequenz mit jener von Fig. 4 und/oder Fig. 5 hybridisiert und an die p53 binden und die CD95-Rezeptor-DNA aktivieren kann.
- 10 3. p53-Bindungsregion nach Anspruch 2, mit der Sequenz von Fig. 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13.
- 15 4. Vektor, enthaltend die p53-Bindungsregion nach einem der Ansprüche 1-3.
5. Vektor nach Anspruch 4, wobei der Vektor ausgewählt ist aus CD95(Ps)-LUC, CD95(P)-LUC, CD95(I+SV)-LUC, CD95(Ps+I)-LUC, 20 p1139, p1140, p1141, p1142, p1140 IMI, p1140 IMII, p1140 IMIII, p1140 IMIV, p1141 IMIII, p1141 1p53, p1141 2p53, p1141 3p53, p1141 ΔBgl, p1141 ΔSpe, p1141 ΔMph, p1142 TAG, p1142 IMIII, p1142 ΔBgl, p1142 ΔSpe und p1142 ΔMph.
- 25 6. Verwendung der p53-Bindungsregion nach einem der Ansprüche 1-3 bzw. des Vektors nach Anspruch 4 oder 5 zur Identifizierung von Apoptose beeinflussenden Substanzen.
7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Beeinflussung eine Induktion oder eine Inhibition von Apoptose umfaßt.
- 30 8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Beeinflussung im Rahmen einer Diagnose und/oder Therapie von Erkrankungen erfolgt.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Erkrankungen Virus-, Leber-, neurodegenerative, Autoimmun- und Tumorerkrankungen umfassen.
- 5 10. Verfahren zur Beeinflussung von Apoptose, umfassend die Aktivierung oder Inhibierung der p53-Bindungsregion einer CD95-Rezeptor-DNA nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
- 10 11. Verfahren nach Anspruch 10, - wobei die Beeinflussung im Rahmen einer Diagnose und/oder Therapie von Erkrankungen erfolgt.
- 15 12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Erkrankungen Virus-, Leber-, neurodegenerative, Autoimmun- und Tumorerkrankungen umfassen.

Amended Claims

1. A p53 binding region of a CD95 receptor DNA, wherein p53 may activate the CD95 receptor DNA by binding to the p53 binding region.
2. The p53 binding region according to claim 1, which comprises the sequence of fig. 4 and/or fig. 5 or a sequence differing therefrom by one or several base pairs, wherein the latter sequence hybridizes with that of figure 4 and/or figure 5 and may bind to p53 and activate the CD95 receptor DNA.
3. The p53 binding region according to claim 2, which comprises the sequence of figures 7, 8, 9, 10, 11, 12 or 13.
4. A vector comprising the p53 binding region according to any of claims 1 to 3.
5. The vector according to claim 4, wherein the vector is selected from the group consisting of CD95(Ps)-LUC, CD95(P)-LUC, CD95(I+SV)-LUC, CD95(Ps+I)-LUC, p1139, p1140, p1141, p1142, p1140 IMI, p1140 IMII, p1140 IMIII, p1140 IMIV, p1141 IMIII, p1141 1p53, p1141 2p53, p1141 3p53, p1141 Δ Bgl, p1141 Δ Spe, p1141 Δ Mph, p1142 TAG, p1142 IMIII, p1142 Δ Bgl, p1142 Δ Spe, and p1142 Δ Mph.

6. Use of the p53 binding region according to any of claims 1 to 3 and/or the vector according to claim 4 or 5 to identify apoptosis-influencing substances.
7. Use according to claim 6, wherein the influence comprises an induction or an inhibition of apoptosis.
8. Use according to claim 7, wherein the influence takes place on the basis of a diagnosis and/or therapy of diseases.
9. Use according to claim 8, wherein the diseases comprise viral, liver, neurodegenerative, autoimmune and tumoral diseases.
10. A process for influencing apoptosis, comprising the activation or inhibition of the p53 binding region of a CD95 receptor DNA according to any of claims 1 to 3.
11. The process according to claim 10, wherein the influence takes place on the basis of a diagnosis and/or therapy of diseases.
12. The process according to claim 11, wherein the diseases comprise viral, liver, neurodegenerative, autoimmune and tumoral diseases.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2743 Wd	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/ 03343	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/10/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 16/10/1998
Anmelder DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 26
- ☐ keine der Abb.

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Bemerkung: Insofern es sich um "in vivo" Verfahren zur Behandlung/Diagnose des menschlichen/tierischen Körpers handelt, wurde die Recherche der Ansprüche 8-12 durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12N15/12 A61K48/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C12N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHAN H ET AL: "IDENTIFICATION AND ANALYSIS OF A P53 BINDING ELEMENT WITHIN THE PROMOTER OF THE FAS/APO-1 (CD95) GENE" PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY, DE, BERLIN, SPRINGER, Bd. CONGRESS 8, 1992, Seite 778 XP000572417 das ganze Dokument	1-12
P, X	MÜLLER, M. ET AL.: "p53 Activates the CD95 (APO-1/Fas) Gene in Response to DNA Damage by Anticancer Drugs." J. EXP. MED., Bd. 188, 7. Dezember 1998 (1998-12-07), Seiten 2033-2045, XP000906792 Abbildungen 9,10 -/-	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Mai 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mata Vicente, T.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	RUDERT, F. ET AL.: "Identification of a Silencer, Enhancer, and Basal Promoter Region in the Human CD95 (Fas/APO-1) Gene." DNA CELL BIOL., Bd. 14, Nr. 11, 1995, Seiten 931-937, XP000906826 Seite 932, Spalte 1, Absatz 3 Seite 936, Spalte 2, Absatz 2	1-12
A	WO 98 08965 A (GENESIS RESEARCH & DEV CORP LI) 5. März 1998 (1998-03-05) SEQ ID NO:30. Zusammenfassung	1-12
A	EP 0 518 650 A (UNIV JOHNS HOPKINS ;PHARMAGENICS INC (US)) 16. Dezember 1992 (1992-12-16) Abbildung 10	1-12
A	BEHRMANN, I. ET AL.: "Structure of the human APO-1 gene." EUR. J. IMMUNOL., Bd. 24, 1994, Seiten 3057-3062, XP000906823 Abbildung 3 Seite 3062, Spalte 1, Absatz 1	1-12
A	WO 95 19367 A (JOLLA CANCER RES FOUND) 20. Juli 1995 (1995-07-20) Beispiele IV,V	1-12

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
 Insofern es sich um "in vivo" Verfahren zur Behandlung/Diagnose des
 menschlichen/tierischen Körpers handelt, wurde die Recherche der Ansprüche
 8-12 durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der
 Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
 daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/03343

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9808965 A	05-03-1998	US 5912168 A	15-06-1999
		AU 4036797 A	19-03-1998
		EP 0956358 A	17-11-1999
EP 0518650 A	16-12-1992	US 5362623 A	08-11-1994
		AT 147512 T	15-01-1997
		AU 666479 B	15-02-1996
		AU 1820092 A	17-12-1992
		CA 2070979 A	15-12-1992
		DE 69216478 D	20-02-1997
		DE 69216478 T	19-02-1998
		DK 518650 T	27-01-1997
		ES 2097878 T	16-04-1997
		GR 3022473 T	31-05-1997
		JP 6078798 A	22-03-1994
		US 5955263 A	21-09-1999
WO 9519367 A	20-07-1995	US 5484710 A	16-01-1996
		US 5659024 A	19-08-1997
		US 5908750 A	01-06-1999

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ _____

PCT

KAPITEL II

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
		K 2743 / st
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr)
PCT/DE99/03343	18.10.1999	16.10.1998
Bezeichnung der Erfindung		
p53-Bindungsregionen		
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)		Telefonnr.:
Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280 69120 Heidelberg		Telefaxnr.:
		Fernschreibnr.:
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
DE	DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)		
KRAMMER, Peter Werderstr. 11 69120 Heidelberg		
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
DE	DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)		
MÜLLER-SCHILLING, Martina In der unteren Rombach 16 69118 Heidelberg		
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
DE	DE	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

OREN, Moshe
Weizmann Inst. of Science
Rehovot 76100 / Israel

Staatsangehörigkeit (Staat):

IL

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

IL

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname: bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.

☐ wird hiermit bestellt: eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.

☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Bernard Huber
Patentanwälte Huber & Schübler
Truderinger Str. 246
81825 München

Telefonnr.:

089/42 72 47 48

Telefaxnr.:

089/42 72 47 49

Fernschreiber.:

☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV ERKLÄRUNG BETREFFEND ÄNDERUNGEN

Der Anmelder wünscht, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde*

- i) ☒ die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung aufnimmt.
- ii) ☐ die Änderungen nach Artikel 34
- ☐ der Beschreibung (Änderungen liegen bei)
 - ☐ der Ansprüche (Änderungen liegen bei)
 - ☐ der Zeichnungen (Änderungen liegen bei)
- berücksichtigt.
- iii) ☐ die beim Internationalen Büro eingereichten Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 berücksichtigt (Kopie liegt bei).
- iv) ☐ die Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 nicht berücksichtigt, sondern als überholt ansieht.
- v) ☐ den Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufschiebt, sofern die Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 d)). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN



Der Anmelder benennt als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind) ausgenommen

(Möchte der Anmelder bestimmte Staaten nicht auswählen, sind die Namen oder Zweibuchstaben-Codes dieser Staaten auf den obenstehenden Zeilen anzugeben.)

Feld Nr. VI KONTROLLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung bei:

- | | |
|---|---------|
| 1. Änderungen nach Artikel 34 | |
| Beschreibung | Blätter |
| Ansprüche | Blätter |
| Zeichnungen | Blätter |
| 2. Begleitschreiben zu den Änderungen nach Artikel 34 | Blätter |
| 3. Kopie der Änderungen nach Artikel 19 | Blätter |
| 4. Kopie einer Erklärung nach Artikel 19 | Blätter |
| 5. Sonstige (einzeln auflühren): | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|---|
| 1. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht | 4. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung |
| 2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht | 5. <input checked="" type="checkbox"/> sonstige (einzeln auflühren): Scheck |
| 3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift | |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Dr. Bernhard Huber
Patentanwalt

München, 9.5.2000

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1.b):

3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum: Punkt 4 und Punkt 5. unten. finden keine Anwendung.

☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet

4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.

5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Deutsches Krebsforschungszentrum

<120> p53-Bindungsregionen

<130> K 2743

<140> PCT/DE99/03343

<141> 1999-10-18

<150> DE 198 47 779.1

<151> 1998-10-16

<160> 32

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 3212

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 1

tgaggactct	caggaatatg	ctggtaaaat	aaaaataacc	tttagagatg	cccaaactgt	60
tttccccaga	acaccagcat	tcattaggtg	ttcattcaat	agattcttca	aaggattcca	120
aaggcaaaaga	agtttgggga	acagtatata	taattaccca	accctttgac	attagcatac	180
taagggccct	gagaagtttt	ggattaagaa	agttttcaaa	ttaaagtaac	ccagaatttt	240
ctaagattat	ttgaccatga	aacatatgtc	tccccacaaa	gcacatatcc	ctatctcctt	300
gaacttgagg	ataattagac	gtacgtgggt	agagggtagg	ggaagggggg	atggcataga	360
aagagcagga	ccttggggagc	aagaatatct	aagtttaatt	cctgactctg	ctatttatta	420
actaaccatc	tttgccaatg	ttgcttaagc	ttttttggct	acattttttt	atttgtaaag	480
taagtttaat	aatcactcat	ctcactgggc	tataatgata	agtattaagt	aaggaagatc	540
cacatatgtg	agttgctggc	ttataattca	cactcaagag	atactgattt	tgtcaattgt	600
cctttccctt	ttttttctct	cttccctcct	tccattcctt	cttcccttac	ctctcctttc	660
cttccctcac	accccttttc	cttcccttct	tttacatttt	tttatttaaa	tgaacttttc	720
attttggaat	agtttttagga	tttcaaaaaa	tttgacagaga	taatacacag	aatgcccata	780
taccatcctc	cttatcccaac	ttctttttgt	gtctattaga	tgctcagagt	gtgtgcacaa	840
ggctggcacg	cccaggggtct	tcctcatggc	actaacagtc	tactgaaagg	tggaacagag	900
acaagcctat	caacacctac	aagactgggtg	gtaagtgcag	tgacagatgc	aaaacacagg	960
gtgatggaaa	gccctcagga	gggtaaccct	acctagattt	gagggcccaa	caggctccag	1020
aagaaaatgt	caactgagag	gaagcctgaa	ggatgaacag	tgggctaagc	aaaggggtat	1080
taatgtgtta	ttaatgggtt	gaatctaatt	gggaagggag	agaggttgca	gagtgagggtg	1140
cagagcttgg	tggacgatgc	caaaggaata	ctgaaacctt	tagtggtgtcc	agtctggaac	1200
tgcattccaaa	ttcaggttca	gtaatgatgt	cattatccaa	acataccttc	tgtaaaattc	1260
atgctaaact	acctaagagc	tatctaccgt	tccaaagcaa	tagtgacttt	gaacagtgtt	1320
caccagagca	cgaagaattt	acaagatttt	tttttaaaga	aaattggcca	ggaaataatg	1380
agtaacgaag	gacaggaagt	aattgtgaat	gtttaatata	gctggggcta	tgcgatttgg	1440
cttaagtgtt	tagctttgtt	ttcctcttga	gaaataaaaa	ctaagggggc	ctcccttttc	1500
agagccttat	ggcgcaacat	ctgtactttt	tcatatgggt	aactgtccat	tccagaaacg	1560
tctgtgagcc	tctcatgttg	cagccacaac	atggacagcc	cagtcaaatg	ccccgcaagt	1620
ctttctctga	gtgactccag	caattagcca	aggctcctgt	acccaggcag	gacctctgcg	1680
ctctgagctc	cattctcctt	caagacctcc	ccaacttccc	agggtgaact	acagcagaag	1740
cccttagaaa	gggcaggagg	ccggctctcg	aggctcctac	ctgaagtgag	catgccagcc	1800
actgcaggaa	cgccccggga	caggaatgcc	catttgtgca	acgaaccctg	actccttcc	1860
caccctgact	tctccccctc	cctaccgcg	cgcaggccaa	gttgctgaat	caatggagcc	1920
ctccccaacc	cgggcggttc	ccagcgagcc	ttccttccca	tctcctgac	caccggggct	1980
tttctgtgagc	tcgtctctga	tctcgcgcaa	gagtgcacaa	caggtgttca	aagacgcttc	2040
tggggagtga	gggaagcggt	ttacgagtga	cttggctgga	gcctcagggg	cgggcactgg	2100
cacggaacac	accctgaggg	cagccctggc	tgcccaggcg	gagctgcctc	ttctcccgcg	2160
ggttggtgga	ccgctcaggt	acggagtgtg	ggaagctctt	tcacttcgga	ggattgctca	2220
acaaccatgc	tgggcatctg	gaccctccta	cctctgggtg	tccctctcct	gcccgggtgg	2280
aggcttacct	cgtcttagtc	ccggggatag	gcaaagtggg	gcgggcgcg	gacgcgtg	2340
ggattgcggc	ggcagcgggc	cacgcgggca	cctgggagcg	gcgggctgct	gcgggaggcg	2400
ttggagactg	gctcccgggg	gctgttagga	ccttccctca	ggcccggggtg	ctcagaacga	2460

tggaggactt	gcttttcttg	ggccttgatg	cgaagtgctg	atcccgcctg	gcaggcgggg	2520
cagctccggc	gctcctcgga	gaccactgcg	ctccacgttg	aggtgggctg	ggggggcgga	2580
caggaattga	agcgggaagtc	tgggaagctt	tagggctcgt	ggagggggac	cccgggttga	2640
gagaggagcg	gaactcctgg	acaagccctg	acaagccaag	ccaaaggctc	gctccggcgc	2700
gggtgggtga	gtgcgcgcgc	ccccgcgggg	gcggggagag	agcctacagc	cttcagaaca	2760
catattgctc	atcttctggc	agttctcaga	cgtaggaaat	aagtccagcac	cgaagcagtg	2820
gttaagccgg	agggctcgga	agaacggcac	cttttctttc	tcgaaaaagt	tatatggggg	2880
ctgaatgagc	ttctggaggg	ttgtttaccg	ttttttattg	tcacacagaa	aaggaaactg	2940
ccttgctctc	cttcggggaa	ttctctcttt	aagactgtaa	gtcgtgcctc	gagtggtttc	3000
atcttgcttc	gttttctgct	ccttctcttt	cttcttttgc	cctttcttag	cttgactctc	3060
catggtgatt	tctgcttggt	ctcctgctgg	gggtgggtgg	actcgttccc	accgcacaga	3120
atccggcgcc	tattattggc	caagaaactt	gagcagcctg	ttttgaaaag	tccctcgctc	3180
agaaatgcca	gcttgccagat	ggctaataca	ag			3212

<210> 2
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 2						
gatcccgcctg	ggcaggcggg	gcagctccgg	cgctcctcgg	agaccactgc	gctccacggt	60
gaggtggggc	tggggggcgg	acaggaattg	aagcgggaagt	ctgggaagct	ttagggctgc	120
tggaggggga	ccccgggttg	agagaggagc	ggaactcctg	gacaagccct	gacaagccaa	180
gccaagggtc	cgctccggcg	cggttggttg	agtgcgcgcc	gccccgcggg	ggcggggaga	240
gagcctacag	ccttcagaac	acatattgct	cattttcttg	cagttctcag	acgtaggaaa	300
taagtccagc	ccgaagcagt	ggtaagccg	gagggctcgg	aagaacggca	ccttttcttt	360
ctcgaaaaag	ttatatgggg	gctgaatgag	cttctggagg	cttgtttacc	gttttttatt	420
gtcacacaga	aaaggaaact	gccttgcttc	ccttcgggga	attctctctt	taagactgta	480
agtcgctgcc	tgagtgggtt	cattttggtt	tggttttctg	cccttctctt	tcttcttttg	540
ccctttctta	gcttgcactc	ccatgggtgat	ttctgcttgg	tctcctgctg	gggttggttg	600
tactcggttc	caccgcacag	aacccggcgc	ctattattgg	ccaagaaact	tgagcagcct	660
gttttgaaaa	gtccctcgct	cagaaatgcc	agcttgccaga	tggttaataca	aagagacgtg	720

<210> 3
 <211> 2380
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 3						
agcttttttg	gctacatttt	tttatttgta	aagtaagttt	aataatcact	catctcactg	60
ggctataatg	ataagtatta	agtaaggaag	atccacatat	gtgagttgct	ggcttataat	120
tcacactcaa	gagatactga	ttttgtcaat	tgctctttcc	cctttttttc	tctcttcctt	180
ccttccattc	cttcttccct	tacctctcct	ttcttctcct	cacaccctt	ttcttctctt	240
ctttttacat	ttttttattt	aaatgaactt	ttcatttttg	aatagtttta	ggatttcaaa	300
aaatttgtag	agataatata	gagaatggcc	atataccatc	ctccttatcc	cacttctttt	360
tgtgtctatt	agatgctcag	agtggtgca	caaggctggc	acgcccaggg	tcttctctcat	420
ggcactaaca	gtctactgaa	aggtggaaca	gagacaagcc	tatcaacacc	tacaagactg	480
gtggtaagtg	cagtgcacaga	tgcaaaacac	aggtgatgg	aaagccctca	ggagggtaac	540
ctaaccatga	tttgagggcc	caaacaggct	ccagaagaaa	atgtcaactg	agaggaagcc	600
tgaaggatga	acagtgggct	aagcaaaagg	ttattaatgt	gttattaatg	ggttgaatct	660
aattgggaag	ggagagaggt	tgtagagtga	ggtgcagagc	ttggtggacg	atgccaaggg	720
aataactgaaa	cctttagtgt	gtccagctctg	gaactgcate	caaattcagg	ttcagtaatg	780
atgtcattat	ccaaacatac	cttctgtaaa	attcatgcta	aactaccta	gagctatcta	840
ccgttccaaa	gcaatagtga	ctttgaacag	tgttcaccag	agcacgaaag	aattacaaga	900
ttttttttta	aagaaaattg	gccaggaat	aatgagtaac	gaaggacagg	aagtaattgt	960
gaatggttaa	tatagctggg	gctatgcgat	ttggcttaag	ttgttagctt	tgttttcttc	1020
ttgagaaaata	aaaactaagg	ggcctctcct	tttcagagcc	ctatggcgca	acatctgtac	1080
tttttcatat	ggttaactgt	ccattccagg	aacgtctgtg	agcctctcat	gttgacgcca	1140
caacatggac	agcccagtc	aatgccccgc	aagtctttct	ctgagtgaact	ccagcaatta	1200
gccaaaggctc	ctgtacccag	gcaggacctc	tgctctctga	gctccattct	ccttcaagac	1260
ctccccaaat	tcccagggtg	aactacagca	gaagccttta	gaaagggcag	gaggccggct	1320
ctcgaggtcc	tcacctgaag	tgagcatgcc	agccactgca	ggaacgcccc	gggacaggaa	1380
tgccccattg	tgcaacgaac	cctgactcct	tcctcaccct	gacttctccc	cctccctacc	1440
cgcgcgccagg	ccaagttgct	gaatcaatgg	agccctcccc	aaccggggcg	ttccccagcg	1500
aggcttccct	cccattcctc	tgaccaccgg	ggcttttctg	gagctcgtct	ctgatctcgc	1560
gcaagagtga	cacacaggtg	ttcaaagacg	cttctgggga	gtgaggggaag	cggtttacga	1620
gtgacttggc	tggagcctca	ggggcgggca	ctggcacgga	acacaccctg	aggccagccc	1680

tggtgcccc	ggcggagctg	cctcttctcc	cgccgacatg	tacagagctc	gagaagtact	1740
agtggccacg	tgggcccgtg	accttaagct	ttaggggtcg	tggaggggga	ccccggttg	1800
agagaggagc	ggaactcctg	gacaagccct	gacaagccaa	gccaaggtc	cgctccggcg	1860
cgggtgggtg	agtgcgcgcc	gccccgcggg	ggcggggaga	gagcctgcag	ccttcagaac	1920
agataattgct	cattttcttg	cagttctcag	acgtaggaaa	taagtcagca	ccgaagcagt	1980
ggttaagccg	gagggctcgg	aagaacggca	ccttttcttt	ctcgaaaaag	ttatatgggg	2040
gctgaatgag	cttctggagg	cttgtttacc	gttttttatt	gtcacacaga	aaaggaaact	2100
gccttgtctc	ccttccggga	attctctctt	taagactgta	agtcgctgcc	tgagtgggtt	2160
cattttgttt	tgtttttctg	cccttctctt	tcttcttttg	ccctttctta	gcttgactc	2220
ccatgggtgat	ttctgcttgg	tctctgctg	gggttggtgg	tactcgttcc	caccgcacag	2280
aaccggcg	ctattattgg	ccaagaaact	tgagcagcct	gttttgaaaa	gtccctcgct	2340
cāgaaatgcc	agcttgcaga	tggtaatca	aagagacgtg			2380

<210> 4
 <211> 2827
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens.

<400> 4						
tgaggactct	caggaatatg	ctggtaaaat	aaaaataacc	tttagagatg	cccaaactgt	60
tttccccaga	acaccagcat	tcattaggtg	ttcattcaat	agattcttca	aaggattcca	120
aaggcaaaaga	agtttgggga	acagtatata	taattaccca	accctttgac	attagcatac	180
taagggccct	gagaagtatt	ggattaagaa	agttttcaaa	ttaaagtaac	ccagaatttt	240
ctaagattat	ttgaccatga	aacatatgtc	tccccacaaa	gcacatatte	ctatctcctt	300
gaacttgagg	ataattagac	gtacgtgggt	agagggtagg	ggaagggggg	atggcataga	360
aagagcagga	ccttggggagc	aagaatatct	aagtttaatt	cctgactctg	ctatttatta	420
actaaccatc	tttgccaatg	ttgcttaagc	ttttttggct	acattttttt	atttgtaaag	480
taagtttaat	aatcaactcat	ctcactgggc	tataatgata	agtattaagt	aaggaagatc	540
cacatatgtg	agttgctggc	ttataattca	cactcaagag	atactgattt	tgtcaattgt	600
cctttccctt	ttttttctct	cttccctcct	tccattcctt	cttcccttac	ctctcctttc	660
cttccctcac	accccttttc	cttcccttct	tttacatttt	tttatttaaa	tgaacttttc	720
attttggaa	agtttttagga	tttcaaaaaa	tttgacagaga	taatacacag	aatgcccata	780
taccatcctc	cttatcccac	ttctttttgt	gtctattaga	tgctcagagt	gtgtgcacaa	840
ggctggcacg	cccagggtct	tcctcatggc	actaacagtc	tactgaaagg	tggaacagag	900
acaagcctat	caacacctac	aagactgggt	gtaagtgcag	tgacagatgc	aaaacacagg	960
gtgatggaaa	gccctcagga	gggtaacctg	acctagattt	gagggcccaa	acaggctcca	1020
gaagaaaatg	tcaactgaga	ggaagcctga	aggatgaaca	gtgggctaag	caaaggggta	1080
ttaatgtgtt	attaatgggt	tgaatcta	tggggaaggga	gagaggttgc	agagtgggt	1140
gcagagcttg	gtggacgatg	ccaaaggaat	actgaaacct	ttagtgtgtc	cagtctggaa	1200
ctgcatccaa	attcagggtc	agtaatgatg	tcattatcca	aacatacctt	ctgtaaaatt	1260
catgcta	tacctaagag	ctatctaccg	ttccaaagca	atagtgactt	tgaacagtgt	1320
tcaccagagc	acgaaagaat	tacaagattt	ttttttaaag	aaaattggcc	aggaaataat	1380
gagtaacgaa	ggacaggaag	taattgtgaa	tgtttaatat	agctggggct	atgcgatttg	1440
gcttaagttg	ttagctttgt	tttctctctg	agaaataaaa	actaaggggc	cctccctttt	1500
cagagcccta	tggcgcaaca	tctgtacttt	ttcatatggg	taactgtcca	ttccaggaac	1560
gtctgtgagc	ctctcatggt	gcagccacaa	catggacagc	ccagtcaaat	gccccgcaag	1620
tctttctctg	agtgactcca	gcaattagcc	aaggctcctg	taccagggca	ggacctctgc	1680
gctctgagct	ccattctect	tcaagacctc	cccaacttcc	caggttgaac	tacagcagaa	1740
gccttttagaa	agggcaggag	gccggctctc	gaggtcctca	cctgaagtga	gcatgccagc	1800
cactgcagga	acgccccggg	acaggaatgc	ccatttgtgc	aacgaacctt	gactccttcc	1860
tcaccctgac	ttctccccct	ccctacccgc	gcccaggcca	agttgtctga	tcaatggagc	1920
cctccccaac	ccgggcggtc	cccagcgagg	cttccctccc	atcctcctga	ccaccggggc	1980
ttttcgtgag	ctcgtctctg	atctcgcgca	agagtgcac	acaggtgttc	aaagacgctt	2040
ctggggagtg	aggggaagcg	tttacgagtg	acttggtctg	agcctcaggg	gcccggcactg	2100
gcacggaaca	caccctgagg	ccagccctgg	ctgcccaggc	ggagctgcct	cttctcccg	2160
ggacatgtac	agagctcgag	aagtactagt	ggccacgtgg	gccgtgcacc	ttaagcttta	2220
gggtcgctgg	aggggggacc	cgggttgaga	gaggagcgga	actcctggac	aagccctgac	2280
aagccaagcc	aaaggtccgc	tccggcgcg	gtgggtgagt	gcccggcgcc	ccgccccggc	2340
ggggagagag	cctgcagcct	tcagaacaga	tattgctcat	tttctggcag	ttctcagacg	2400
taggaaataa	gtcagcaccg	aagcagtggt	taagccggag	ggctcggaag	aacggcacct	2460
tttctttctc	gaaaaagtta	tatgggggct	gaatgagctt	ctggaggctt	gtttaccggt	2520
ttttattgtc	acacagaaaa	ggaaactgcc	ttgtctccct	tccgggaatt	ctctctttaa	2580
gactgtaagt	cgctgcctga	gtgggttcat	ttgtttttgt	tttctgccc	ttctctttct	2640
tcttttgccc	tttcttagct	tgcactccca	tggtgatttc	tgcttggtct	cctgctgggg	2700
ttgggtgtac	tcttccac	cgcacagaa	ccggcgccca	ttattggcca	agaaacttga	2760
gcagcctggt	ttgaaaagtc	cctcgctcag	aaatgccagc	ttgcagatgg	ctaatacaag	2820
agacgtg						2827

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 5

20

ggacaagccc tgacaagcca

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 6

20

ggaaaagccc tgacaagcca

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 7

20

ggaaaagccc tgaaaagcca

<210> 8
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 8

20

ggaaaatccc tgaaaatcca

<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 9

20

gcacaagccc tcacaagcca

<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 10

20

ggacaagccc tgacaagcca

<210> 11
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 11

20

ggaaaatccc tgaaaatcca

<210> 12
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 12

20

agagatgccc aaactgtttt

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 13

20

agagattccc aaaatgtttt

<210> 14
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 14

20

aatgttgctt aagctttttt

<210> 15
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 15

20

aatgtttctt aagatttttt

<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 16

20

aaactaccta agagctatct

<210> 17
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 17

20

acaataccta agagctatct

<210> 18
<211> 40
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 18

40

aataaccttt agagatgccc aaactgtttt ccccagaaca

<210> 19
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 19

26

aataaccttt agatctccc agaaca

<210> 20
<211> 40
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 20

40

catctttgcc aatgttgctt aagctttttt ggctacattt

<210> 21
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 21

26

catctttgcc actagtggctacattt

<210> 22
<211> 40
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 22

40

aattcatgct aaactaccta agagctatct accgttccaa

<210> 23
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 23

26

aattcatgct atgcataccg ttccaa

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 24

20

ggacaagccc tgacaagcca

<210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 25

ggaaaatccc tgaaaatcca

<210> 26
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 26

40

aataaccttt agagatgccc aaactgtttt ccccagaaca

<210> 27
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 27

26

aataaccttt agatctcccc agaaca

<210> 28
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 28

40

catctttgcc aatgttgctt aagctttttt ggctacattt

<210> 29
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 29

26

catctttgcc actagtggtt acattt

<210> 30
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 30

40

aattcatgct aaactaccta agagctatct accgttccaa

<210> 31
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 31

26

aattcatgct atgcataccg ttccaa

<210> 32
<211> 266
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 32

gatcccgctg ggcaggcggg gcagctccgg cgctcctcgg agaccactgc gctccacgtt	60
gaggtgggcg tgggggggcg acaggaattg aagcggaagt ctgggaagct ttagggtcgc	120
tgaggggga ccccggttgg agagaggagc ggaactcctg gacaagccct gacaagccaa	180
gccaaaggtc cgctccggcg cgggtgggtg agtgcgcgcc gccccgcggg ggcggggaga	240
gagcctgcag ccttcagaac agatat	266

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) K 2743 Wd

Feld Nr. I **BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG**
P53-Bindungsregionen

Feld Nr. II **ANMELDER**

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Deutsches Krebsforschungszentrum
Stiftung des öffentlichen Rechts
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III **WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER**

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

KRAMMER, Peter
Werderstr. 11
69120 Heidelberg

Diese Person ist:

☐

nur Anmelder

☒

Anmelder und Erfinder

☐

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

alle Bestimmungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV **ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT**

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Bernard Huber

HUBER & SCHÜSSLER
Patentanwälte · Patent Attorneys
Truderinger Straße 246 · 81825 München
Tel. 089/42 72 47 48 · Fax 089/42 72 47 49

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Müller-Schilling, Martina
In der unteren Rombach 16
69118 Heidelberg

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

OREN, Moshe
Weizmann Inst. of Science
REHOVOT 76100 / Israel

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

IL

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) GL

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GN Guinea | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island | |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan | Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind: |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input checked="" type="checkbox"/> Indien |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input checked="" type="checkbox"/> Grenada |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH				
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: * regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 16. Okt. 1998	198 47 779.1	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☒ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) 1 bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:

Antrag : 4
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 11
Ansprüche : 2
Zusammenfassung : 1
Zeichnungen : 26
Sequenzprotokollteil der Beschreibung :
Blattzahl insgesamt : 44

Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
2. ☐ Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
3. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
4. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
5. ☐ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
6. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
7. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
8. ☐ Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
9. ☒ Sonstige (einzeln auflisten): Scheck

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

München, 18.10.1999

Dr. Bernhard Huber

Patentanwalt

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Unser Zeichen: K 2743 - hu / wd

p53-Bindungsregionen

Die vorliegende Erfindung betrifft p53-Bindungsregionen auf einer CD95-Rezeptor-DNA und die Verwendung der p53-Bindungsregionen zur Beeinflussung von Apoptose bzw. zur Identifizierung von hierfür geeigneten Substanzen.

p53 ist ein Tumorsuppressor, der bei DNA-Schäden induziert wird. Er aktiviert dann Zielgene, wodurch ein Wachstumsstillstand bei den die DNA-Schäden aufweisenden Zellen mit anschließender Reparatur der DNA-Schäden bzw. dem Tod der Zellen erreicht wird. Letzteres erfolgt durch Apoptose.

Eine Chemotherapie zielt darauf ab, in Tumorzellen DNA-Schäden zu verursachen. Diese sollen dann zur Induzierung von p53 und letztlich zum Tod der Tumorzellen führen. Vielfach zeigt sich allerdings, daß bestimmte Tumorzellen resistent gegen Chemotherapeutika sind oder nach kurzer Behandlungszeit resistent werden. Die Gründe hierfür sind bisher nicht genau bekannt.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem die Resistenz gegen Chemotherapeutika untersucht und gegebenenfalls in sie eingegriffen werden kann.

Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenstände in den Patentansprüchen erreicht.

Die vorliegende Erfindung beruht auf den Erkenntnissen des Anmelders, daß die Induktion von p53 durch Chemotherapeutika zu einer direkten Aktivierung von Apoptose führt. Insbesondere hat

er erkannt, daß p53 zu einer Aktivierung von CD95-vermittelter Apoptose führt, indem p53 sowohl die Expression des CD95-Liganden als auch des CD95-Rezeptors induziert. Ferner hat der Anmelder gefunden, daß p53 über p53-Bindungsregionen an CD95-Rezeptor-DNA bindet. Desweiteren hat er solche Bindungsregionen im Intron 1 bzw. dem Promotor der CD95-Rezeptor-DNA identifiziert. Darüber hinaus hat der Anmelder erkannt, daß Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika darauf beruhen können, daß p53 nicht mehr an die vorstehenden p53-Bindungsregionen binden kann (vgl. Tabelle 1 und Figuren 1-6).

Erfindungsgemäß werden die Erkenntnisse des Anmelders genutzt, eine p53-Bindungsregion einer CD95-Rezeptor-DNA bereitzustellen.

Der Ausdruck "p53-Bindungsregion" umfaßt jegliche Region einer CD95-Rezeptor-DNA, an die ein p53 binden und die CD95-Rezeptor-DNA aktivieren, d.h. zur Transkription veranlassen, kann. Der Ausdruck "p53" umfaßt ein p53 in Wildtyp-Form wie auch ein p53 in veränderter Form, das vorstehende Funktion noch aufweist. Eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion kann durch übliche Verfahren identifiziert und bereitgestellt werden. Günstig ist es, eine CD95-Rezeptor-DNA (vgl. Behrmann, I. et al., Eur.J.Immunol. 24 (1994), 3057-3962) mit Sau 3A1 zu spalten und die Fragmente in die BamHI-Stelle von pBlueScript II KS⁺ zu inserieren. Die klonierten CD95-Rezeptor-DNA-Fragmente werden in DNA-Bindungsexperimente eingesetzt, in denen Zellextrakte aus Tumorzellen, z.B. H1299, Hep3B, HepG2 oder Huh7, verwendet werden, die vorher mit einem für p53 kodierenden Expressionsvektor, z.B. pCMVp53wt, transfiziert worden sind. Gebundene DNA-Fragmente werden mit einer Reporter-DNA, z.B. Luciferase-DNA, fusioniert. Dies kann z.B. in den Expressionsvektoren pGL3-Basic (Promega) bzw. pTATA-LUC (Wirth, T., Würzburg, Deutschland) erfolgen. Erhaltene Expressionsplasmide werden in Luciferase-Aktivitätstests auf ihre Aktivierbarkeit untersucht.

In bevorzugter Ausführungsform umfaßt eine p53-Bindungsregion die Sequenz von Fig. 4 (p53 Be-Sequenz) und/oder Fig. 5 (eine

oder mehrere der p53 Be-Sequenzen) bzw. eine hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche Sequenz. Der Ausdruck "eine durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche Sequenz" umfaßt jegliche Sequenz einer CD95-Rezeptor-DNA, die mit der DNA von Fig. 4 und/oder Fig. 5 hybridisiert und an die ein p53 binden und die CD95-Rezeptor-DNA aktivieren kann. Die Sequenz kann sich von der DNA von Fig. 4 und/oder Fig. 5 durch Additionen, Deletionen, Substitutionen und/oder Inversionen von ein oder mehreren Basenpaaren unterscheiden. Der Ausdruck "Hybridisierung" weist auf eine Hybridisierung unter üblichen Bedingungen, insbesondere bei 20°C unter dem Schmelzpunkt der Sequenz, hin.

In besonders bevorzugter Ausführungsform umfaßt eine p53-Bindungsregion die Sequenz von Fig. 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13, wobei die Sequenzen der Fig. 11, 12 und 13 Variationen der Sequenzen der Fig. 8, 9 bzw. 10 sind. Ferner sind die Sequenzen der Fig. 7, 8, 9 und 10 in Fig. 14 erläutert.

Eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion kann als solche oder in Kombination mit jeglicher anderen DNA vorliegen. Beispielsweise kann eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion in einem Vektor, gegebenenfalls in Kombination mit einer Reporter-DNA, z.B. Luciferase-DNA, vorliegen. Bevorzugte Kombinationen sind die DNA-Konstrukte CD95(Ps)-LUC, CD95(P)-LUC, CD95(I+SV)-LUC, CD95(Ps+I)-LUC, p1139, p1140, p1141, p1142, p1140 IMI, p1140 IMII, p1140 IMIII, p1140 IMIV, p1141 IMIII, p1141 1p53, p1141 2p53, p1141 3p53, p1141 ΔBgl, p1141 ΔSpe, p1141 ΔMph, p1142 TAG, p1142 IMIII, p1142 ΔBgl, p1142 ΔSpe und p1142 ΔMph, in denen eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion in den Expressionsvektoren pGL3-Basic bzw. pTATA-LUC vorliegt. Hinsichtlich der DNA-Konstrukte CD95(Ps)-LUC, CD95(P)-LUC, CD95(I+SV)-LUC, CD95(Ps+I)-LUC wird auf Beispiel 3 und Fig. 6 verwiesen. Die DNA-Konstrukte p1139, p1140, p1141, p1142, p1140 IMI, p1140 IMII, p1140 IMIII, p1140 IMIV, p1141 IMIII, p1141 1p53, p1141 2p53, p1141 3p53, p1141 ΔBgl, p1141 ΔSpe, p1141 ΔMph, p1142 TAG, p1142 IMIII, p1142 ΔBgl, p1142 ΔSpe und p1142

Amph enthalten die in den Figuren 7, 8, 9 bzw. 10 angegebenen Sequenzen, d.h. p53-Bindungsregionen bzw. Variationen davon (vgl. Fig. 11, 12 und 13). Die DNA-Konstrukte p1139, 1140, p1141 und p1142 werden bevorzugt und wurden bei der DSMZ (Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellen) am 24. Sept. 1999 hinterlegt, p1139 unter DSM 13075, p1140 unter DSM 13062, p1141 unter DSM 13063 und p1142 unter DSM 13064.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Kit, umfassend eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion (a) und übliche Hilfsstoffe (b), wie Puffer, Lösungsmittel, Träger, Kontrollen, etc. Von der p53-Bindungsregion können ein oder mehrere Vertreter vorliegen. Auch gelten die vorstehenden Ausführungen entsprechend.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, Mechanismen auf molekularer Ebene zu untersuchen, die sich bei der Schädigung von DNA ergeben. Solche Mechanismen umfassen die Reaktion der Zellen zur Behebung des DNA-Schadens bzw. zu ihrer eigenen Abtötung. Letzteres sind apoptotische Vorgänge. Die vorliegende Erfindung ermöglicht es Mechanismen zu untersuchen, die sich bei einer Chemotherapie ergeben. Ganz besonders können Resistenzen gegen Chemotherapeutika ursächlich untersucht werden. Beispielsweise kann mit einer erfindungsgemäßen p53-Bindungsregion festgestellt werden, ob ein aus Tumorzellen stammendes p53 noch eine Apoptose induzieren kann.

Ferner eignet sich die vorliegende Erfindung Substanzen zu identifizieren und bereitzustellen, die Apoptose beeinflussen können. Diese Beeinflussung kann eine Induktion oder eine Inhibition sein. Hierzu ist es günstig, eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion in Kombination mit einer Reporter-DNA in Zellen einzuführen, diesen die zu identifizierenden Substanzen zuzugeben, und auf die transkriptions-aktivierende bzw. transkriptions-inhibierende Wirkung der Substanzen zu selektieren. Mit diesen Substanzen können p53-Bindungsregionen in einer CD95-Rezeptor-DNA aktiviert bzw. inhibiert werden, wodurch eine

Apoptose induziert bzw. gehemmt werden kann.

Die vorliegende Erfindung liefert somit Mittel, mit denen in apoptotische Vorgänge eingegriffen werden kann. Dies ist von großer Bedeutung, da in vielen Erkrankungen apoptotische Vorgänge verändert sind. Beispielsweise ist die Apoptoserate bei Virus-, Leber- und neurodegenerativen Erkrankungen erhöht, während sie bei Autoimmun- und Tumorerkrankungen erniedrigt ist. Somit stellt die vorliegende Erfindung die Möglichkeit dar, in diese Erkrankungen therapeutisch einzugreifen. Auch ist eine Anwendung in diagnostischer Hinsicht sinnvoll, dies insbesondere, wenn bei vorstehenden Erkrankungen eine p53-Gentherapie durchgeführt wird und die hierzu verwendeten Vektoren mittels erfindungsgemäßer Vektoren auf Wirksamkeit, Verfügbarkeit, etc. getestet werden.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 zeigt die Expression des CD95-Rezeptors in Tumorzellen nach Behandlung mit Chemotherapeutika. Klinisch relevante Konzentrationen der Chemotherapeutika sind mit einem Stern gekennzeichnet. Die Tumorzellen exprimieren p53, kein p53 (-/- p53) bzw. p53, das in der Bindung an eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion einer CD95-Rezeptor-DNA gestört ist (mt p53).

Fig. 2 zeigt die Antwort von mit Chemotherapeutika behandelten Tumorzellen auf die Induktion von Apoptose durch CD95-Rezeptor-Stimulation.

Fig. 3 zeigt die Expression des CD95-Rezeptors in mit einem Chemotherapeutikum behandelten Tumorzellen, wobei die Tumorzellen erst nach Transfektion mit einem für p53 kodierenden Expressionsplasmid p53 exprimieren.

Fig. 4 zeigt eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion (p53 BE) innerhalb des Introns 1 einer CD95-Rezeptor-DNA.

- Fig. 5 zeigt eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion (p53 BE) innerhalb des Promotors einer 9 Exons-umfassenden CD95-Rezeptor-DNA. Der Promotor weist drei p53-Bindungsregionen auf.
- Fig. 6 zeigt die Expression einer Luciferase-DNA nach Bindung von p53 an eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion innerhalb eines die Luciferase-DNA enthaltenden Expressionsplasmids.
- Fig. 7 zeigt die Sequenz einer erfindungsgemäßen p53-Bindungsregion, wobei die Sequenz die Nukleotide 1-720 des Introns I der CD95-Rezeptor-DNA umfaßt. Die p53Be-Sequenz ist fett markiert.
- Fig. 8 zeigt die Sequenz einer erfindungsgemäßen p53-Bindungsregion, wobei die Sequenz die Nukleotide 448 - 2154 des Promotors, das Exon I und die Nukleotide 2223 - 2827 (entsprechen den Nukleotiden 116 - 720 der Sequenz von Fig. 7) des Introns I der CD95-Rezeptor-DNA umfaßt. Die p53Be-Sequenzen sind fett markiert.
- Fig. 9 zeigt die Sequenz einer erfindungsgemäßen p53-Bindungsregion, wobei die Sequenz die Nukleotide 1 - 2154 des Promotors, das Exon I und die Nukleotide 2223 - 2827 des Introns I der CD95-Rezeptor-DNA umfaßt. Die p53Be-Sequenzen sind fett markiert.
- Fig. 10 zeigt die Sequenz einer erfindungsgemäßen p53-Bindungsregion, wobei die Sequenz die Nukleotide 1 - 2154 des Promotors, das Exon I zusammen mit seinem 3'-Bereich und die Nukleotide 2223 - 2820 des Introns I zusammen mit seinem 5'-Bereich der CD95-Rezeptor-DNA umfaßt. Die p53Be-Sequenzen sind fett markiert.
- Fig. 11 zeigt Variationen in der p53-Bindungsregion von Fig. 8, wobei die Variationen Punktmutationen im Intron I

der CD95-Rezeptor-DNA sind.

Fig. 12 zeigt Variationen in der p53-Bindungsregion von Fig. 9, wobei die Variationen Punktmutationen im Intron I und im Promotor sowie Deletionen im Promotor der CD95-Rezeptor-DNA sind.

Fig. 13 zeigt Variationen in der p53-Bindungsregion von Fig. 10, wobei die Variationen Punktmutationen im Intron I und im Exon I sowie Deletionen im Promotor der CD95-Rezeptor-DNA sind.

Fig. 14 zeigt eine physikalische Karte von erfindungsgemäßen p53-Bindungsregionen, wobei (a) die Bindungsregion von Fig. 7, (b) von Fig. 8, (c) von Fig. 9 und (d) von Fig. 10 ist.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1: Nachweis der Expression des CD95-Rezeptors in mit Chemotherapeutika behandelten Tumorzellen (A) sowie der Antwort dieser Tumorzellen gegenüber der Induktion von Apoptose durch CD95-Rezeptor-Stimulation (B).

(A) Die Tumorzellen HepG2 (humanes Hepatoblastom), AGS (Colonkarzinom) HS746T (Magenkarzinom), MCF-7 (Brustkrebs), Hep3B (humanes Hepatoblastom), Huh7 (Hepatocellkarzinom) und HT29 (Colonkarzinom) werden mit den Chemotherapeutika Bleomycin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Mitomycin und Cisplatin behandelt. HepG2, AGS, HS746T und MC-7 exprimieren ein p53, das an eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion bindet. Hep3B exprimiert kein p53. Huh7 und HT29 exprimieren ein p53, das in seiner Bindung an eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion gestört ist. Die Expression des

CD95-Rezeptors wird durch FACScan bestimmt. Hierzu werden ein biotinylierter Anti-APO-1 (CD95-Rezeptor)-Antikörper und Quantum Red-Streptavidin (Sigma) als zweites Reagens für eine indirekte Immunfluoreszenz verwendet (vgl.

Fig.1).

Es zeigt sich, daß nur die Tumorzellen HepG2, AGS, HS746T und MCF-7, deren p53 an eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion bindet, eine CD95-Rezeptor-Expression aufweisen.

- (B) Die Tumorzellen HepG2, Huh7 und Hep3B (vgl. (A)) werden mit den Chemotherapeutika 5-Fluorouracil, Methotrexat, Mitomycin, Cisplatin, Mitoxantron, Doxorubicin, Etoposid und Cyclophosphamid 48 h bzw. weitere 24 h in Kombination mit 100ng/ml IgG3-Anti-APO-1-Antikörper behandelt. Der Antikörper bewirkt eine CD95-Rezeptor-Stimulation. Es wird die Lebendzellrate bestimmt. Hierzu wird der MTT-Test durchgeführt, bei dem die Fähigkeit von lebenden Zellen bestimmt wird, lösliches gelbes Tetrazoliumsalz (MTT) in blaue Formazan-Kristalle zu reduzieren (vgl. Fig. 2).

Es zeigt sich, daß nur die Tumorzelle HepG2, deren p53 an eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion bindet, eine verstärkte Antwort auf die Induktion von Apoptose aufweist.

Beispiel 2: Nachweis der Expression des CD95-Rezeptors in mit Bleomycin behandelten Tumorzellen, wobei die Tumorzellen erst nach Transfektion p53 exprimieren.

Die Tumorzellen Hep3B (0.6×10^6 Zellen), die normalerweise kein p53 exprimieren, werden mit 1 µg

des für p53 kodierenden Expressionsvektors pCMVp53wt mittels des Calciumphosphat-Copräzipitationsverfahrens transfiziert. Anschließend werden die Tumorzellen mit Bleomycin behandelt. Es wird die Expression des CD95-Rezeptors durch FACScan bestimmt (vgl. Beispiel 1 (A); Fig. 3).

Es zeigt sich, daß durch die Expression von p53 eine Expression des CD95-Rezeptors erhalten wird.

Beispiel 3: Nachweis der Expression von Luciferase-DNA durch Bindung von p53 an eine erfindungsgemäße p53-Bindungsregion.

Es werden Expressionsplasmide hergestellt, wobei als Vektor der Expressionsvektor pGL3-Basic verwendet wird. In diesen Vektor werden die folgenden CD95-Rezeptor-DNA/Luciferase-DNA-Konstrukte inseriert:

CD95(Ps)-LUC

Die Luciferase-DNA ist verbunden über ihr 5'-Ende mit einer 1.43 kB Promotor-Region und dem 5'-Ende von Exon 1 der CD95-Rezeptor-DNA (HindIII-SacII-Fragment, vgl. Figuren 5 und 6).

CD95(P)-LUC

Die Luciferase-DNA ist verbunden über ihr 5'-Ende mit einer 1.9 kB Promotor-Region und dem 5'-Ende von Exon 1 der CD95-Rezeptor-DNA (vgl. Fig. 5 und 6).

CD95(I+SV)-LUC

Die Luciferase-DNA ist verbunden über ihr 5'-Ende mit dem "minimal" SV40 Promotor und einem 0.7 kB Intron 1-Fragment der CD95-Rezeptor-DNA (vgl. Fig. 4 und 6).

CD95(Ps+I)-LUC

Die Luciferase-DNA ist verbunden über ihr 5'-Ende mit

einem 0.7 kb Intron 1-Fragment und einer 1.43 kb Promotor-Region der CD95-Rezeptor-DNA (vgl. Figuren 4 und 6).

Die vorstehenden Expressionsplasmide (jeweils 1 µg) werden in Hep3B Tumorzellen transfiziert. Ebenfalls wird der Expressionsvektor pCMVp53wt (jeweils 100 ng) transfiziert. Beide Transfektionen erfolgen über das Calciumphosphat-Copräzipitationsverfahren. Es wird ein üblicher Luciferase-Test durchgeführt (vgl. Figur 6).

Es zeigt sich, daß mittels der DNA-Konstrukte CD95(PS)-LUC und CD95(P)-LUC eine etwa 2-fache Aktivierung der Luciferase gegenüber einer Kontrolle erreicht wird. Eine noch stärkere Aktivierung wird erreicht, wenn das DNA-Konstrukt CD95(I+SV)-LUC und insbesondere das DNA-Konstrukt CD95(PS+I)-LUC verwendet wird. In letzterem Fall beträgt die Aktivierung etwa den Faktor 50.

Tabelle 1

Induktion von p53, des CD95-Rezeptors und von Apoptose durch Chemotherapeutikum

Chemotherapeutikum	Wirkungsmechanismus	p 53-Induktion	Induktion von Apoptose	CD95 Rezeptor-Induktion	erhöhte Antwort gegenüber Induktion von Apoptose durch CD95 Rezeptor-Stimulation
Fluorouracil	Antimetabolit	+	+	+	+
Methotrexat	" Folsäureantagonist	+	+	+	+
Mitomycin	Alkylierung	+	+	+	+
Cisplatin	"	+	+	+	+
Cyclophosphamid	"	+	+	+	+
Mitoxantron	Interkalierung	+	+	+	+
Doxorubicin	"	+	+	+	+
Etoposid	Mitose-Blockierung	+	+	+	+
Bleomycin	Inhibierung der DNA Polymerase	+	+	+	+

* Test auf Synergismus zwischen CD95-Rezeptor-Stimulation durch anti-AP0-1 und gleichzeitiger chemotherapeutischer Behandlung: $p < 0.0001$

K 2743

Patentansprüche

1. p53-Bindungsregion einer CD95-Rezeptor-DNA.
2. p53-Bindungsregion nach Anspruch 1, wobei sie die Sequenz von Fig. 4 und/oder Fig. 5 bzw. eine hiervon durch ein oder mehrere Basenpaare unterschiedliche Sequenz umfaßt.
3. p53-Bindungsregion nach Anspruch 2, wobei sie die Sequenz von Fig. 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 umfaßt.
4. Vektor, umfassend die p53-Bindungsregion nach einem der Ansprüche 1-3.
5. Vektor nach Anspruch 4, wobei der Vektor ausgewählt ist aus CD95(Ps)-LUC, CD95(P)-LUC, CD95(I+SV)-LUC, CD95(Ps+I)-LUC, p1139, p1140, p1141, p1142, p1140 IMI, p1140 IMII, p1140 IMIII, p1140 IMIV, p1141 IMIII, p1141 1p53, p1141 2p53, p1141 3p53, p1141 ΔBgl, p1141 ΔSpe, p1141 ΔMph, p1142 TAG, p1142 IMIII, p1142 ΔBgl, p1142 ΔSpe und p1142 ΔMph.
6. Verwendung der p53-Bindungsregion nach einem der Ansprüche 1-3 bzw. des Vektors nach Anspruch 4 oder 5 zur Identifizierung von Apoptose beeinflussenden Substanzen.
7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Beeinflussung eine Induktion oder eine Inhibition von Apoptose umfaßt.
8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Beeinflussung im Rahmen einer Diagnose und/oder Therapie von Erkrankungen erfolgt.
9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die Erkrankungen Virus-, Leber-, neurodegenerative, Autoimmun- und Tumorerkrankungen umfassen.

10. Verfahren zur Beeinflussung von Apoptose, umfassend die Aktivierung oder Inhibierung der p53-Bindungsregion einer CD95-Rezeptor-DNA nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
- 5 11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die Beeinflussung im Rahmen einer Diagnose und/oder Therapie von Erkrankungen erfolgt.
- 10- 12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Erkrankungen Virus-, Leber-, neurodegenerative, Autoimmun- und Tumorerkrankungen umfassen.

K 2743

Zusammenfassung

5

p53-Bindungsregionen

Die vorliegende Erfindung betrifft p53-Bindungsregionen auf einer CD95-Rezeptor-DNA und die Verwendung der p53-Bindungsregionen zur Beeinflussung von Apoptose bzw. zur

- 10 - Identifizierung von hierfür-geeigneten Substanzen.-

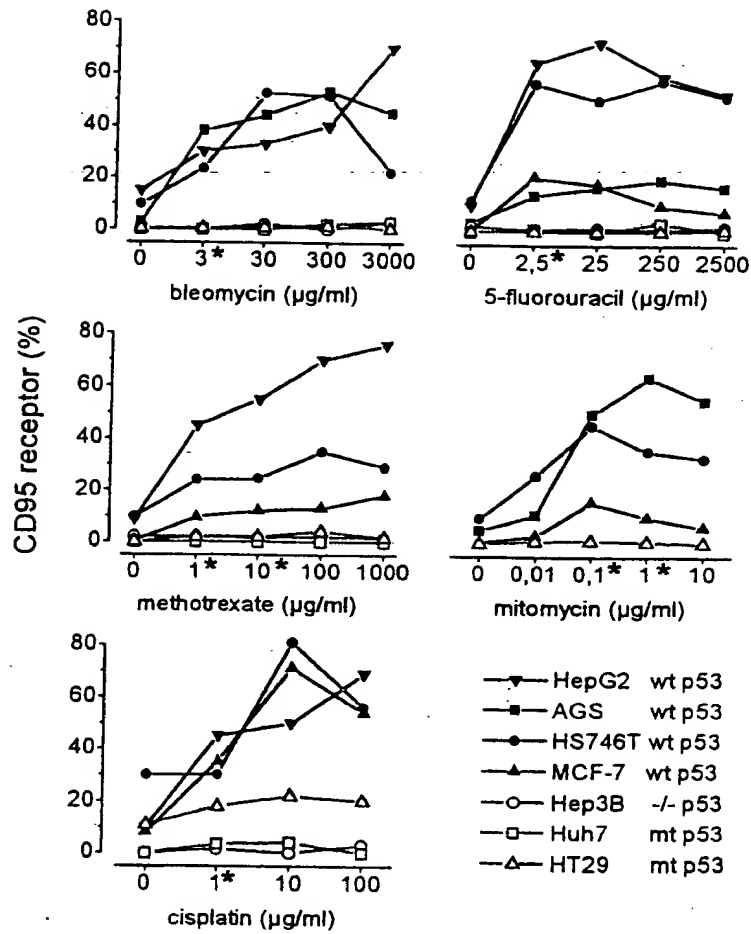


Fig. 1

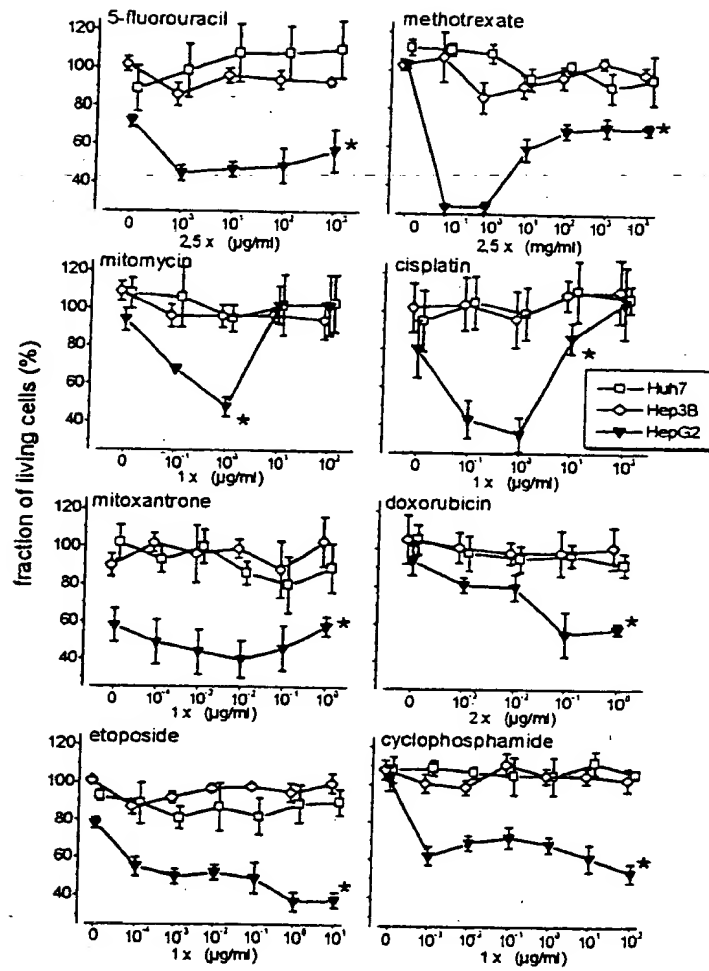


Fig. 2

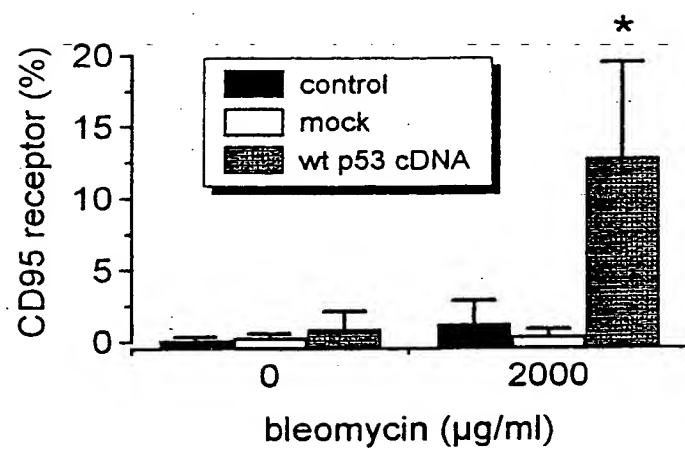


Fig. 3

4/26

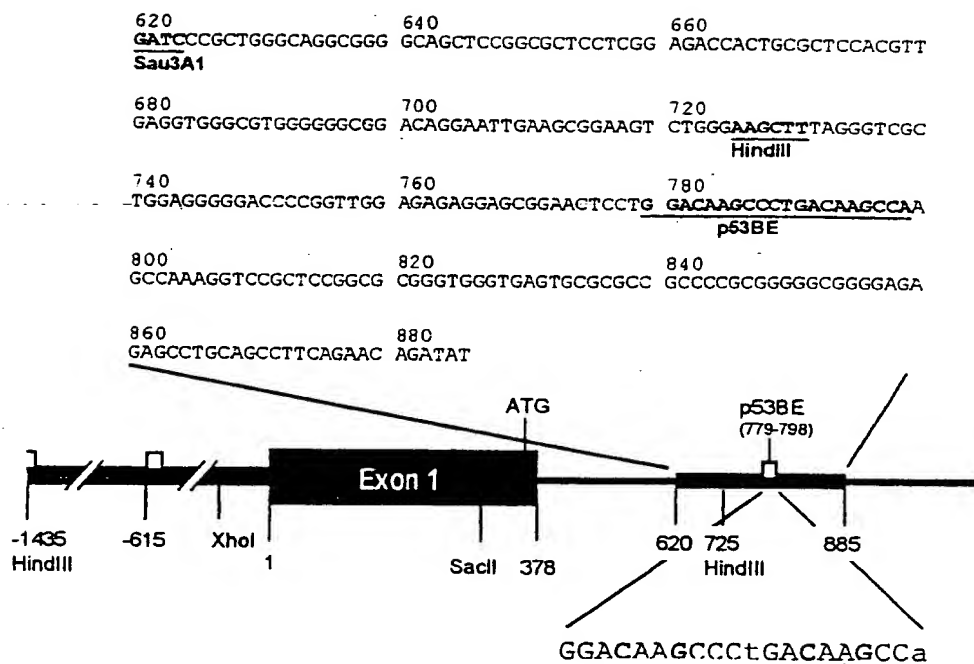


Fig. 4

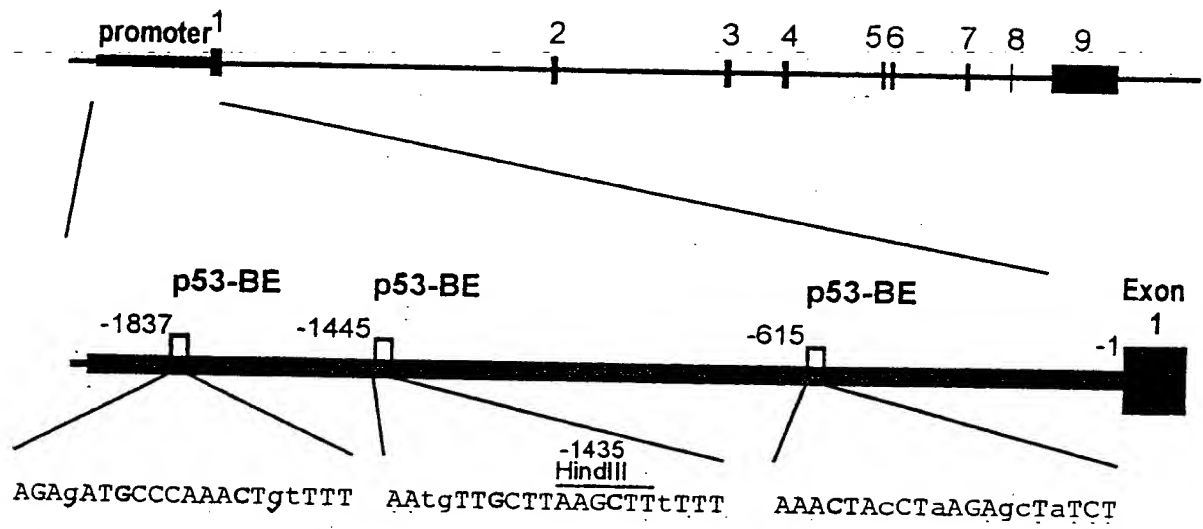


Fig. 5

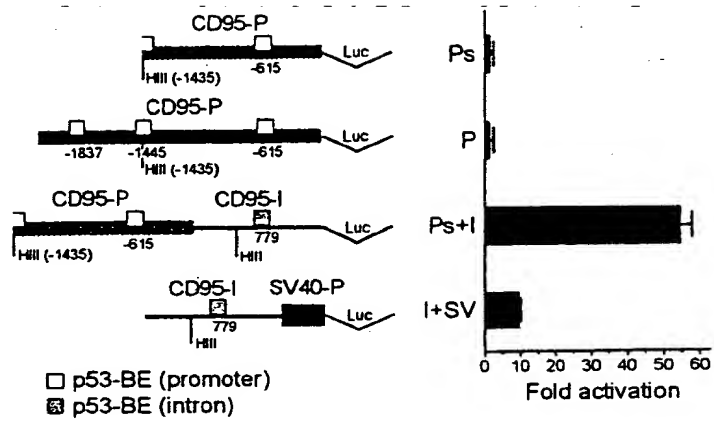


Fig. 6

```

GATCCCGCTGGGCAGGCGGGGCAGCTCCGGCGCTCCTCGGAGACCACTGCGCTCCACGTT
1  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
CTAGGGCGACCCGTCCGCCCCGTGAGGCCGCGAGGAGCCTCTGGTGACGCGAGGTGCAA

GAGGTGGGCGTGGGGGGCGGACAGGAATTGAAGCGGAAGTCTGGGAAGCTTTAGGGTCCG
61  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120
CTCCACCCGCACCCCCCGCTGTCTTAACCTTCGCCTTCAGACCCTTCGAAATCCCAGCG

                                <---- 4.P53-BE ---->
                                (Intron)
TGGAGGGGGACCCCGGTTGGAGAGAGGAGCGGAACTCCTGGACAAGCCCTGACAAGCCAA
121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180
ACCTCCCCCTGGGGCCAACCTCTCTCCTCGCCTTGAGGACCTGTTGCGGACTGTTGCGTT

GCCAAAGGTCCGCTCCGGCGCGGGTGGGTGAGTGC GCGCCGCCCGCGGGGGCGGGGAGA
181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240
CGGTTTCAGGCGAGGCCGCGCCCACTCAACGCGGGCGGGGCGCCCCCGCCCTCT

GAGCCTACAGCCTTCAGAACACATATTGCTCATTTTCTGGCAGTTCTCAGACGTAGGAAA
241 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300
CTCGGATGTCGGAAGTCTTGTGTATAACGAGTAAAGACCGTCAAGAGTCTGCATCCTTT

TAAGTCAGCACCGAAGCAGTGGTTAAGCCGGAGGGCTCGGAAGAACGGCACCTTTTCTTT
301 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360
ATTCAGTCGTGGCTTCGTACCAATTCGGCCTCCCGAGCCTTCTTGCCGTGGAAAAGAAA

CTCGAAAAAGTTATATGGGGGCTGAATGAGCTTCTGGAGGCTTGTTTACCGTTTTTTATT
361 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420
GAGCTTTTTTCAATATACCCCGACTTACTCGAAGACCTCCGAACAAATGGCAAAAAATAA

GTCACACAGAAAAGGAACTGCCTTGTCTCCCTTCGGGAATTCTCTCTTTAAGACTGTA
421 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480
CAGTGTGTCTTTTCTTTGACGGAACAGAGGGAAGGCCCTTAAGAGAGAAATTCTGACAT

AGTCGCTGCCTGAGTGGTTTCATTTGTTTTGTTTTCTGCCCTTCTCTTTCTTTCTTTG
481 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540
TCAGCGACGGACTIONACCAAAGTAAACAAACAAAAGACGGGAAGAGAAAGAAGAAAAC

CCCTTTCTTAGCTTGCACCTCCCATGGTGATTTCTGCTTGGTCTCCTGCTGGGGTTGGTGG
541 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600
GGGAAAGAATCGAACGTGAGGGTACCACTAAAGACGAACCAGAGGACGACCCCAACCACC

TACTCGTTCCCACCGCACAGAACCCGGCGCCTATTATTGGCCAAGAACTTGAGCAGCCT
601 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660
ATGAGCAAGGGTGGCGTGTCTTGGGCCGCGGATAATAACCGGTTCTTTGAACTCGTCGGA

GTTTTGAAAAGTCCCTCGCTCAGAAATGCCAGCTTGACAGATGGCTAATCAAAGAGACGTG
661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 720
CAAACTTTTCAGGGAGCGAGTCTTTACGGTCAACGTCTACCGATTAGTTTCTCTGCAC

```

Fig. 8

2. Hälfte der
2.p53-BE
(Promotor)

```

AGCTTTTTTGGCTACATTTTTTTATTGTAAAG
448 -----+-----+-----+-----+-----+ 480
TCGAAAAAACCGATGTAAAAAATAAACATTTT

TAAGTTTAATAATCACTCATCTCACTGGGCTATAATGATAAGTATTAAGTAAGGAAGATC
481 -----+-----+-----+-----+-----+ 540
ATTCAAATTATTAGTGAGTAGAGTGACCCGATATTACTATTTCATAATTCATTCCTTCTAG

CACATATGTGAGTTGCTGGCTTATAATTCACACTCAAGAGATACTGATTTTGTCAATTGT
541 -----+-----+-----+-----+-----+ 600
GTGTATACACTCAACGACCGAATATTAAGTGTGAGTTCTCTATGACTAAAACAGTTAACA

CCTTCCCTTTTTTCTCTCTTCCCTCCTTCATTCTTCTTCCCTTACCTCTCCTTTC
601 -----+-----+-----+-----+-----+ 660
GGAAAGGGGAAAAAAGAGAGAAGGGAGGAAGGTAAGGAAGAAGGGAATGGAGAGGAAAG

CTTCCCTCACACCCCTTTTCCTTCTTCTTTTTTACATTTTTTTTATTAAATGAACTTTTC
661 -----+-----+-----+-----+-----+ 720
GAAGGGAGTGTGGGAAAAGGAAGGAAGAAAATGTAAAAAATAAATTTACTTGAAAAG

ATTTTGGAATAGTTTTAGGATTTCAAAAAATTTGCAGAGATAATACAGAGAATGCCCATTA
721 -----+-----+-----+-----+-----+ 780
TAAAACCTTATCAAAATCCTAAAGTTTTTTAAACGTCTCTATTATGTCTCTTACGGGTAT

TACCATCCTCCTTATCCCACTTCTTTTTGTGTCTATTAGATGCTCAGAGTGTGTGCACAA
781 -----+-----+-----+-----+-----+ 840
ATGGTAGGAGGAATAGGGTGAAGAAAAACACAGATAATCTACGAGTCTCACACACGTGTT

GGCTGGCACGCCCAGGGTCTTCCTCATGGCACTAACAGTCTACTGAAAGGTGGAACAGAG
841 -----+-----+-----+-----+-----+ 900
CCGACCGTGCGGGTCCCAGAAGGAGTACCGTGATTGTCAGATGACTTCCACCTTGTCTC

ACAAGCCTATCAACACCTACAAGACTGGTGGTAAGTGCAGTGACAGATGCAAAACACAGG
901 -----+-----+-----+-----+-----+ 960
TGTTCGGATAGTTGTGGATGTTCTGACCACCATTACGTCAGTGTCTACGTTTTGTGTCC

GTGATGGAAAGCCCTCAGGAGGGTAACCTAACCTAGATTTGAGGGCCCAACAGGCTCCA
991 -----+-----+-----+-----+-----+ 1020
CACTACCTTTCGGGAGTCTCCCATTTGGATTGGATCTAAACTCCCGGGTTTGTCCGAGGT

GAAGAAAATGTCAACTGAGAGGAAGCCTGAAGGATGAACAGTGGGCTAAGCAAAGGGTTA
1021 -----+-----+-----+-----+-----+ 1080
CTTCTTTTACAGTTGACTCTCCTTCGGACTTCTACTTGTACCCGATTGCTTTCCCAAT

```

Fig. 8 (Fortsetzung I)

1081 TTAATGTGTTATTAATGGGTTGAATCTAATTGGGAAGGGAGAGAGGTTGCAGAGTGAGGT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1140
 AATTACACAATAATTACCCAACTTAGATTAAACCCTTCCCTCTCTCCAACGTCTCACTCCA
 1141 GCAGAGCTTGGTGGACGATGCCAAAGGAATACTGAAACCTTTAGTGTGTCCAGTCTGGAA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1200
 CGTCTCGAACCACCTGCTACGGTTTCCTTATGACTTTGGAAATCACACAGGTCAGACCTT
 1201 CTGCATCCAAATTCAAGTTTCTAGTAATGATGTCATTATCCAAACATACCTTCTGTAAAATT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1260
 GACGTAGGTTTAAAGTCCAAGTCATTACTACAGTAATAGGTTTGTATGGAAGACATTTTAA

 ←--- 3.p53-BE ---→
 (Promotor)
 1261 CATGCTAAACTACCTAAGAGCTATCTACCGTTCCAAAGCAATAGTGACTTTGAACAGTGT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1320
 GTACGATTTGATGGATTCTCGATAGATGGCAAGGTTTCGTTATCACTGAAACTTGTCCAA
 1321 TCACCAGAGCACGAAAGAATTACAAGATTTTTTTTTTAAAGAAAATTGGCCAGGAAATAAT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1380
 AGTGGTCTCGTGCTTTCTTAATGTTCTAAAAAAAATTCTTTTAACCGGTCCTTTATTA
 1381 GAGTAACGAAGGACAGGAAGTAATTGTGAATGTTTAATATAGCTGGGGCTATGCGATTTG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1440
 CTCATTGCTTCCTGTCTTCATTAACACTTACAAATTATATCGACCCCGATACGCTAAAC
 1441 GCTTAAGTTGTTAGCTTTGTTTTCTCTTGAGAAATAAAACTAAGGGGCCCTCCCTTTT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1500
 CGAATTCAACAATCGAAACAAAGGAGAACTCTTTATTTTTGATTCCCCGGGAGGGAAAA
 1501 CAGAGCCCTATGGCGCAACATCTGTACTTTTTTCATATGGTTAACTGTCCATTCCAGGAAC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1560
 GTCTCGGGATACCGCGTTGTAGACATGAAAAAGTATACCAATTGACAGGTAAGGTCCTTG
 1561 GTCTGTGAGCCTCTCATGTTGCAGCCACAACATGGACAGCCAGTCAAATGCCCCGCAAG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1620
 CAGACACTCGGAGAGTACAACGTCGGTGTGTACCTGTCCGGTCAGTTTACGGGGCGTTC
 1621 TCTTTCTCTGAGTGACTCCAGCAATTAGCCAAGGCTCCTGTACCCAGGCAGGACCTCTGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1680
 AGAAAGAGACTCACTGAGGTCGTTAATCGGTTCCGAGGACATGGGTCCGTCTGGAGACG
 1681 GCTCTGAGCTCCATTCTCCTTCAAGACCTCCCCAACTTCCCAGGTTGAACTACAGCAGAA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1740
 CGAGACTCGAGGTAAGAGGAGTTCTGGAGGGGTTGAAGGGTCCAACCTTGATGTCGTCTT
 1741 GCCTTTAGAAAGGGCAGGAGGCCGGCTCTCGAGGTCCTCACCTGAAGTGAGCATGCCAGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1800
 CGGAAATCTTTCCCGTCTCCGGCCGAGAGCTCCAGGAGTGGACTTCACTCGTACGGTCTG
 1801 CACTGCAGGAACGCCCCGGGACAGGAATGCCCATTTGTGCAACGAACCTGACTCCTTCC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1860
 GTGACGTCCTTGCGGGGCCCTGTCCTTACGGGTAAACACGTTGCTTGGGACTGAGGAAGG
 1861 TCACCCTGACTTCTCCCCCTCCCTACCCGCGCGCAGGCCAAGTTGCTGAATCAATGGAGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1920
 AGTGGGACTGAAGAGGGGGAGGGATGGGCGCGCTCCGGTTCAACGACTTAGTTACCTCG

1921 CCTCCCCAACCCGGGCGTTCCCCAGCGAGGCTTCCTTCCCATCCTCCTGACCACCGGGGGC
-----+-----+-----+-----+-----+ 1980
GGAGGGGTTGGGCCCCGCAAGGGGTCGCTCCGAAGGAAGGGTAGGAGGACTGGTGGCCCCG

1981 TTTTCGTGAGCTCGTCTCTGATCTCGCGCAAGAGTGACACACAGGTGTTCAAAGACGCTT
-----+-----+-----+-----+-----+ 2040
AAAAGCACTCGAGCAGAGACTAGAGCGCGTTCTCACTGTGTGTCCACAAGTTTCTGCGAA

2041 CTGGGGAGTGAGGGAAGCGGTTTACGAGTGACTTGGCTGGAGCCTCAGGGGCGGGCACTG
-----+-----+-----+-----+-----+ 2100
GACCCCTCACTCCCTTCGCCAAATGCTCACTGAACCGACCTCGGAGTCCCCGCCCGTGAC

2101 GCACGGAACACACCCTGAGGCCAGCCCTGGCTGCCAGGCGGAGCTGCCTCTTCTCCCGC
-----+-----+-----+-----+-----+ 2160
CGTGCTTGTGTGGGACTCCGGTCGGGACCGACGGGTCCGCCTCGACGGAGAAGAGGGCG

2161 GGACATGTACAGAGCTCGAGAAGTACTAGTGGCCACGTGGGCGGTGCACCTTAAGCTTTA
-----+-----+-----+-----+-----+ 2220
CCTGTACATGTCTCGAGCTCTTCATGATACCGGTGCACCGGCACGTGGAATTCGAAAT

-----4.p53-BE-
(Intron)

2221 GGGTCGCTGGAGGGGGACCCCGGTTGGAGAGAGGAGCGGAACTCCTGGACAAGCCCTGAC
-----+-----+-----+-----+-----+ 2280
CCCAGCGACCTCCCCCTGGGGCCAACCTCTCTCCTCGCCTTGAGGACCTGTTCCGGGACTG

-----→

2281 AAGCCAAGCCAAAGGTCCGCTCCGGCGCGGGTGGGTGAGTGCGCGCCGCCCCGCGGGGGC
-----+-----+-----+-----+-----+ 2340
TTCGGTTCCGTTTCCAGGCGAGGCCGCGCCACCCACTCACGCGCGGCGGGGCGCCCCG

2341 GGGGAGAGAGCCTGCAGCCTTCAGAACAGATATTGCTCATTTTCTGGCAGTTCTCAGACG
-----+-----+-----+-----+-----+ 2400
CCCCTCTCTCGGACGTCGGAAGTCTTGTCTATAACGAGTAAAAGACCGTCAAGAGTCTGC

2401 TAGGAAATAAGTCAGCACCGAAGCAGTGGTTAAGCCGGAGGGCTCGGAAGAACGGCACCT
-----+-----+-----+-----+-----+ 2460
ATCCTTTATTCACTCGTGGCTTCGTACCAATTCGGCCTCCCGAGCCTTCTTGCCGTGGA

2461 TTTCTTTCTCGAAAAAGTTATATGGGGGCTGAATGAGCTTCTGGAGGCTTGTTTACCGTT
-----+-----+-----+-----+-----+ 2520
AAAGAAAGAGCTTTTTCAATATACCCCGACTTACTCGAAGACCTCCGAACAAATGGCAA

2521 TTTTATTGTCACACAGAAAAGGAACTGCCTTGTCTCCCTTCCGGGAATTCTCTCTTTAA
-----+-----+-----+-----+-----+ 2580
AAAATAACAGTGTGTCTTTCCCTTGACGGAACAGAGGGAAGGCCCTTAAGAGAGAAAT

2581 GACTGTAAGTCGCTGCCTGAGTGGTTTCATTTTGTGTTTTTCTGCCCTTCTCTTTCT
-----+-----+-----+-----+-----+ 2640
CTGACATTCAAGCGACGACTACCAAAGTAAAACAAAACAAAAGACGGGAAGAGAAAGA

2641 TCTTTTGCCCTTTCTTAGCTTGCACTCCCATGGTGATTCTGCTTGGTCTCCTGCTGGGG
-----+-----+-----+-----+-----+ 2700
AGAAAACGGGAAAGAATCGAACGTGAGGGTACCACTAAAGACGAACAGAGGACGACCCC

Fig. 8 (Fortsetzung III)

2701 TTGGTGGTACTCGTTCCACCGCACAGAACCCGGCGCCTATTATTGGCCAAGAACTTGA
-----+-----+-----+-----+-----+ 2760
AACCACCATGAGCAAGGGTGGCGTGTCTTGGGCCGCGGATAATAACCGGTTCTTTGAACT
2761 GCAGCCTGTTTTGAAAAGTCCCTCGCTCAGAAATGCCAGCTTGCAGATGGCTAATCAAAG
-----+-----+-----+-----+ 2820
CGTCGGACAAAACCTTTTCAGGGAGCGAGTCTTTACGGTCGAACGTCTACCGATTAGTTTC
AGACGTG
2821 ----- 2827
TCTGCAC

12/26

Fig. 9

<---- 1.p53-BE --

1 TGAGGACTCTCAGGAATATGCTGGTAAAATAAAAAATAACCTTTAGAGATGCCCAAACCTGT
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
 ACTCCTGAGAGTCCTTATACGACCATTTTATTTTTATTGGAAATCTCTACGGGTTTGACA
 -->

61 TTTCCCCAGAACACCAGCATTTCATTAGGTGTTTCATTCAATAGATTCTTCAAAGGATTCCA
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120
 AAAGGGGTCTTGTGGTCGTAAGTAATCCACAAGTAAGTTATCTAAGAAGTTTCCTAAGGT
 121 AAGGCAAAGAAGTTTGGGGAACAGTATATATAATTACCCAACCCTTTGACATTAGCATAC
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180
 TTCCGTTTCTTCAAACCCCTTGTTCATATATATTAATGGGTGGGAAACTGTAATCGTATG
 181 TAAGGGCCCTGAGAAGTTTGGGATTAAGAAAGTTTCAAATTAAAGTAACCCAGAATTTT
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240
 ATTCCCGGGACTCTTCAAACCTAATCTTTCAAAGTTTAATTTTCATTGGGTCTTAAAA
 241 CTAAGATTATTTGACCATGAAACATATGTCTCCCCACAAAGCACATATTCCTATCTCCTT
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300
 GATTCTAATAAACTGGTACTTTGTATACAGAGGGGTGTTTCGTGTATAAGGATAGAGGAA
 301 GAACCTGAGGATAATTAGACGTACGTGGGTAGAGGGTAGGGGAAGGGGTATGGCATAGA
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360
 CTTGAACCTCCTATTAATCTGCATGCACCCATCTCCCATCCCCTTCCCCCATACCGTATCT
 361 AAGAGCAGGACCTTGGGAGCAAGAATATCTAAGTTTAATTCCTGACTCTGCTATTTATTA
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420
 TTCTCGTCCTGGAACCCCTCGTTCTTATAGATTCAAATTAAGGACTGAGACGATAAATAAT

<---- 2.p53-BE ---->

421 ACTAACCATCTTTGCCAATGTTGCTTAAGCTTTTTTGGCTACATTTTTTTTATTGTAAAG
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480
 TGATTGGTAGAAACGGTTACAACGAATTCGAAAAAACCGATGTAAAAAATAAACATTTT
 481 TAAGTTTAATAATCACTCATCTCACTGGGCTATAATGATAAGTATTAAGTAAGGAAGATC
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540
 ATTCAAATTATTAGTGAGTAGAGTGACCCGATATTACTATTCATAATTCATTCCTTCTAG
 541 CACATATGTGAGTTGCTGGCTTATAATTCACACTCAAGAGATACTGATTTTGTCAATTGT
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600
 GTGTATACACTCAACGACCGAATATTAAGTGTGAGTTCTCTATGACTAAAACAGTTAACA
 601 CCTTCCCCTTTTTTCTCTCTTCCCTCCTTCCATTCCCTTCTTCCCTTACCTCTCCTTTC
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660
 GGAAAGGGGAAAAAAGAGAGAAGGGAGGAAGGTAAGGAAGAAGGAATGGAGAGGAAAG

Fig. 9 (Fortsetzung I)

661 CTTCCTCACACCCCTTTTCCTTCCTTCTTTTTACATTTTTTTTATTAAATGAACTTTTC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 720
 GAAGGGAGTGTGGGGAAAAGGAAGGAAGAAAAATGTAAAAAATAAATTTACTTGAAAAG
 721 ATTTTGAATAGTTTTAGGATTTCAAAAAATTGTCAGAGATAATACAGAGAATGCCATA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 780
 TAAAACCTTATCAAAATCCTAAAGTTTTTTAAACGTCTCTATTATGTCTCTTACGGGTAT
 781 TACCATCCTCETTATCCCACTTCTTTTTGTGTCTATTAGATGCTCAGAGTGTGTGCACAA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 840
 ATGGTAGGAGGAATAGGGTGAAGAAAACACAGATAATCTACGAGTCTCACACACGTGTT
 841 GGCTGGCAGCCCCAGGGTCTTCCTCATGGCACTAACAGTCTACTGAAAGGTGGAACAGAG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 900
 CCGACCGTGCGGGTCCCAGAAGGAGTACCGTGATTGTCAGATGACTTTCCACCTTGTCTC
 901 ACAAGCCTATCAACACCTACAAGACTGGTGGTAAGTGCAGTGACAGATGCAAAACACAGG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 960
 TGTTCGGATAGTTGTGGATGTTCTGACCACCATTACGTCCTGTCTACGTTTTGTGTCC
 991 GTGATGGAAGCCCTCAGGAGGGTAACCTAACCTAGATTTGAGGGCCCAAACAGGCTCCA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1020
 CACTACCTTTCGGGAGTCCCTCCCATTTGGATTGGATCTAAACTCCCGGGTTTGTCCGAGGT
 1021 GAAGAAAATGTCAACTGAGAGGAAGCCTGAAGGATGAACAGTGGGCTAAGCAAAGGGTTA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1080
 CTTCTTTTACAGTTGACTCTCCTTCGGACTTCTACTTGTCAACCCGATTCTGTTCCCAAT
 1081 TTAATGTGTTATTAATGGGTTGAATCTAATTGGGAAGGGAGAGAGGTTGCAGAGTGAGGT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1140
 AATTACACAATAATTACCCAACCTTAGATTAACCCTTCCCTCTCTCCAACGTCTCACTCCA
 1141 GCAGAGCTTGGTGGACGATGCCAAAGGAATACTGAAACCTTTAGTGTGTCCAGTCTGGAA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1200
 CGTCTCGAACCACCTGCTACGGTTTCCTTATGACTTTGGAAATCACACAGGTCAGACCTT
 1201 CTGCATCCAAATTCAGGTTCAAGTAATGATGTCATTATCCAAACATACCTTCTGTAAAATT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1260
 GACGTAGGTTTAAAGTCCAAGTCATTACTACAGTAATAGGTTTGTATGGAAGACATTTTAA
 <---- 3.p53-BE ---->
 1261 CATGCTAAACTACCTAAGAGCTATCTACCGTTCCAAAGCAATAGTGACTTTGAACAGTGT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1320
 GTACGATTTGATGGATTCTCGATAGATGGCAAGGTTTCGTTATCACTGAAACTTGTCA
 1321 TCACCAGAGCACGAAAGAATTACAAGATTTTTTTTTTAAAGAAAATTGGCCAGGAAATAAT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1380
 AGTGGTCTCGTGCTTTCTTAATGTTCTAAAAAAAATTTCTTTTAACCGGTCCTTTATTA
 1381 GAGTAACGAAGGACAGGAAGTAATTGTGAATGTTTAATATAGCTGGGGCTATGCGATTTG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1440
 CTCATTGCTTCCTGTCCTTCATTAACACTTACAAATTATATCGACCCCGATACGCTAAAC
 1441 GCTTAAGTTGTTAGCTTTGTTTTCTCTTGAGAAATAAAAACTAAGGGGCCCTCCCTTTT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1500
 CGAATTCAACAATCGAAACAAAAGGAGAAGTCTTTATTTTTGATTCCCCGGGAGGGAAAA
 1501 CAGAGCCCTATGGCGCAACATCTGTACTTTTTTCATATGGTTAACTGTCCATTCCAGGAAC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1560
 GTCTCGGGATACCGCGTTGTAGACATGAAAAAGTATACCAATTGACAGGTAAGGTCCTTG

Fig. 9 (Fortsetzung II)

1561 GTCTGTGAGCCTCTCATGTTGCAGCCACAACATGGACAGCCCAGTCAAATGCCCCGCAAG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1620
 CAGACACTCGGAGAGTACAACGTCGGTGTGTACCTGTCGGGTCAGTTTACGGGGCGTTC
 1621 TCTTTCTCTGAGTGACTCCAGCAATTAGCCAAGGCTCCTGTACCCAGGCAGGACCTCTGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1680
 AGAAAGAGACTCACTGAGGTCGTTAATCGGTTCCGAGGACATGGGTCCGTCTTGAGACG
 1681 GCTCTGAGCTCCATTCTCCTTCAAGACCTCCCCAACTTCCCAGGTTGAACTACAGCAGAA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1740
 CGAGACTCGAGGTAAGAGGAAGTTCTGGAGGGGTTGAAGGGTCCAACCTTGATGTCTCTT
 1741 GCCTTTAGAAAGGGCAGGAGGCCGGCTCTCGAGGTCCTCACCTGAAGTGAGCATGCCAGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1800
 CGGAAATCTTTCCCGTCTCCGGCCGAGAGCTCCAGGAGTGGACTTCACTCGTACGGTCC
 1801 CACTGCAGGAACGCCCCGGGACAGGAATGCCCATTTGTGCAACGAACCCTGACTCCTTCC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1860
 GTGACGTCCTTGCAGGGCCCTGTCTTACGGGTAAACACGTTGCTTGGGACTGAGGAAGG
 1861 TCACCTGACTTCTCCCCCTCCCTACCCGCGCGCAGGCCAAGTTGCTGAATCAATGGAGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1920
 AGTGGGACTGAAGAGGGGGAGGGATGGGCGCGCTCCGTTCAACGACTTAGTTACCTCG
 1921 CCTCCCCAACCCGGGCGTTCCCCAGCGAGGCTTCTTCCCATCTCTGACCACCGGGGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 1980
 GGAGGGGTTGGGCCCCGAAGGGTCTGCTCCGAAGGAAGGGTAGGAGGACTGGTGGCCCCG
 1981 TTTTCGTGAGCTCGTCTCTGATCTCGCGCAAGAGTGACACACAGGTGTTCAAAGACGCTT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2040
 AAAAGCACTCGAGCAGAGACTAGAGCGCGTTCTCACTGTGTGTCCACAAGTTTCTGCGAA
 2041 CTGGGGAGTGAGGGAAGCGGTTTACGAGTGACTTGGCTGGAGCCTCAGGGGCGGGCACTG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2100
 GACCCCTCACTCCCTTCGCCAAATGCTCACTGAACCGACCTCGGAGTCCCCGCGCTGAC
 2101 GCACGGAACACACCCCTGAGGCCAGCCCTGGCTGCCCAGGCGGAGCTGCCTCTTCTCCCGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2160
 CGTGCCTTGTGTGGGACTCCGGTCCGGACCGACGGGTCCGCCTCGACGGAGAAGAGGGCG
 2161 GGACATGTACAGAGCTCGAGAAGTACTAGTGGCCACGTGGGCGGTGCACCTTAAGCTTTA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2220
 CCTGTACATGTCTCGAGCTCTTCATGATACCGGTGCACCCGGCACGTGGAATTCGAAAT
 -----+-----+-----+-----+-----+
 <---- 4.p53-BE
 (Intron)
 2221 GGGTCGCTGGAGGGGGACCCCGGTTGGAGAGAGGAGCGGAACCTCTGGACAAGCCCTGAC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2280
 CCCAGCGACCTCCCCCTGGGGCCAACCTCTCTCCTCGCCTTGAGGACCTGTTCCGGGACTG
 ----->
 2281 AAGCCAAGCCAAAGGTCCGCTCCGGCGCGGGTGGGTGAGTGCGCGCCGCCCGCGGGGGC
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2340
 TTCGGTTTCGGTTTCCAGGCGAGGCCGCGCCACCCACTCACGCGCGGCGGGGCGCCCCCG
 2341 GGGGAGAGAGCCTGCAGCCTTCAGAACAGATATTGCTCATTTTCTGGCAGTTCTCAGACG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2400
 CCCCTCTCTCGGACGTCCGAAGTCTTGTCTATAACGAGTAAAAGACCGTCAAGAGTCTGC

2401 TAGGAAATAAGTCAGCACCGAAGCAGTGGTTAAGCCGGAGGGCTCGGAAGAACGGCACCT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2460
 ATCCCTTTATTCAGTCGTGGCTTCGTCACCAATTCGGCCTCCCGAGCCTTCTTGCCGTGGA

 2461 TTTCTTTCTCGAAAAAGTTATATGGGGGCTGAATGAGCTTCTGGAGGCTTGTTTACCGTT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2520
 AAAGAAAGAGCTTTTTCAATATACCCCCGACTTACTCGAAGACCTCCGAACAAATGGCAA

 2521 TTTTATTGTACACAGAAAAGGAAACTGCCTTGTCTCCCTTCCGGGAATTCTCTCTTTAA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2580
 AAAATAACAGTGTGTCTTTTCCTTTGACGGAACAGAGGGAAGGCCCTTAAGAGAGAAATT

 2581 GACTGTAAGTCGCTGCCTGAGTGGTTTCATTTTGTGTTTTCTGCCCTTCTCTTTCT
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2640
 CTGACATTCAGCGACGGACTCACCAAGTAAAACAAAACAAAAGACGGGAAGAGAAAGA

 2641 TCTTTTGCCCTTTCTTAGCTTGCACTCCCATGGTGATTCTGCTTGGTCTCCTGCTGGGG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2700
 AGAAAACGGGAAAGAATCGAACGTGAGGGTACCACTAAAGACGAACCAGAGGACGACCCC

 2701 TTGGTGGTACTCGTTCCCACCGCACAGAACCCGGCGCCTATTATTGGCCAAGAACTTGA
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2760
 AACCACCATGAGCAAGGGTGGCGTGTCTTGGGCCGCGGATAATAACCGGTTCTTTGAACT

 2761 GCAGCCTGTTTTGAAAAGTCCCTCGCTCAGAAATGCCAGCTTGCAATGGCTAATCAAAG
 -----+-----+-----+-----+-----+ 2820
 CGTCGGACAAAACTTTTAGGGAGCGAGTCTTTACGGTCGAACGTCTACCGATTAGTTTC

 AGACGTG
 2821 ----- 2827
 TCTGCAC

Fig. 10

<---- 1.p53-BE ---->
(Promotor)

```

1  TGAGGACTCTCAGGAATATGCTGGTAAATAAAAAATAACCTTTAGAGATGCCCAAACGTG
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
60 ACTCCTGAGAGTCCTTATACGACCATTTTATTTTATTGGAAATCTCTACGGGTTTGACA
  -->

61  TTTCCCCAGAACACCAGCATTCAATAGGTGTTCAATAGATTCTTCAAAGGATTCCA
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
120 AAAGGGGTCTTGTGGTCGTAAGTAATCCACAAGTAAGTTATCTAAGAAGTTTCTAAGGT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
121 AAGGCAAAGAAGTTTGGGGAACAGTATATATAATTACCCAACCCCTTTGACATTAGCATAC
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
180 TTCCGTTTCTTCAAACCCCTTGTCATATATATTAATGGGTGGGAACTGTAATCGTATG
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
181 TAAGGGCCCTGAGAAGTTTGGATTAAAGAAAGTTTCAAATTAAAGTAACCCAGAATTTT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
240 ATTCCCGGGACTCTTCAAACCTAATTCTTTCAAAGTTTAATTTTCATTGGGTCTTAAAA
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
241 CTAAGATTATTTGACCATGAAACATATGTCTCCCCACAAAGCACATATTCCTATCTCCTT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
300 GATTCTAATAAACTGGTACTTTGTATACAGAGGGGTGTTTCGTGTATAAGGATAGAGGAA
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
301 GAACTTGAGGATAATTAGACGTACGTGGGTAGAGGGTAGGGGAAGGGGGTATGGCATAGA
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
360 CTTGAACTCCTATTAATCTGCATGCACCCATCTCCCATCCCCTTCCCCCATACCGTATCT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
361 AAGAGCAGGACCTTGGGAGCAAGAATATCTAAGTTTAATTCCTGACTCTGCTATTTATTA
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
420 TTCTCGTCCTGGAACCCCTCGTTCTTATAGATTCAAATTAAGGACTGAGACGATAAATAAT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+

```

<---- 2.p53-BE ---->
(Promotor)

```

421 ACTAACCATCTTTGCCAATGTTGCTTAAGCTTTTTTGGCTACATTTTTTTTATTGTAAAG
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
480 TGATTGGTAGAAACGGTTACAACGAATTCGAAAAAACCGATGTAAAAAATAAACATTTT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
481 TAAGTTTAATAATCACTCATCTCACTGGGCTATAATGATAAGTATTAAGTAAGGAAGATC
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
540 ATTCAAATTATTAGTGAGTAGAGTGACCCGATATTACTATTCATAATTCATTCCTTCTAG
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
541 CACATATGTGAGTTGCTGGCTTATAATTCACACTCAAGAGATACTGATTTTGTCAATTGT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
600 GTGTATACACTCAACGACCGAATATTAAGTGTGAGTTCTCTATGACTAAACAGTTAACA
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
601 CCTTTCCCTTTTTTTCTCTCTTCCCTCCTTCCATTCTTCTTCCCTTACCTCTCCTTTC
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
660 GGAAAGGGGAAAAAAGAGAGAAGGGAGGAAGGTAAGGAAGAAGGGAATGGAGAGGAAAG
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
661 CTTCCCTCACACCCCTTTTCTTCTTCTTTTACATTTTTTTTATTTAAATGAACTTTTC
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
720 GAAGGGAGTGTGGGGAAGGAAGGAAGAAATGTAAAAAATAAATTTACTTGAAAAG
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
721 ATTTTGGAAATAGTTTTAGGATTTCAAAAAATTTGCAGAGATAATACAGAGAATGCCCAT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+
780 TAAACCTTATCAAAATCCTAAGTTTTTTTAAACGTCTCTATTATGTCTCTTACGGGTAT
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+

```

Fig. 10 (Fortsetzung I)

TACCATCCTCCTTATCCCACTTCTTTTTGTGTCTATTAGATGCTCAGAGTGTGTGCACAA
 781 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 840
 ATGGTAGGAGGAATAGGGTGAAGAAAAACACAGATAATCTACGAGTCTCACACACGTGTT
 GGCTGGCACGCCAGGGTCTTCCTCATGGCACTAACAGTCTACTGAAAGGTGGAACAGAG
 841 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 900
 CCGACCGTGCAGGGTCCCAGAAGGAGTACCGTGATTGTCTAGATGACTTTCCACCTTGTCTC
 ACAAGCCTATCAACACCTACAAGACTGGTGGTAAGTGCAGTGACAGATGCAAAACACAGG
 901 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 960
 TGTTCCGATAGTTGTGGATGTTCTGACCACCATTACCGTCACTGTCTACGTTTTGTGTCC
 GTGATGGAAGCCCTCAGGAGGGTAACCTAACCTAGATTTGAGGGCCCAACAGGCTCCAG
 961 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1020
 CACTACCTTTCGGGAGTCTCCCATTTGGATTGGATCTAAACTCCCGGGTTGTCCGAGGTC
 AAGAAAAATGTCAACTGAGAGGAAGCCTGAAGGATGAACAGTGGGCTAAGCAAAGGGTTAT
 1021 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1080
 TTCTTTTACAGTTGACTCTCTTCGGACTTCCTACTTGTCAACCGATTTCGTTTCCCAATA
 TAATGTGTTATTAATGGGTTGAATCTAATTGGGAAGGGAGAGAGGTTGCAGAGTGAGGTG
 1081 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1140
 ATTACACAATAATTACCAACTTAGATTAACCTTCCCTCTCTCAACGTCTCACTCCAC
 CAGAGCTTGGTGGACGATGCCAAAGGAATACTGAAACCTTTAGTGTGTCCAGTCTGGAAC
 1141 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1200
 GTCTCGAACCACCTGCTACGGTTTCCTTATGACTTTGGAAATCACACAGGTGAGACCTTG
 TGCATCCAAATTCAGGTTGAGTAATGATGTCTATTCAAACATACCTTCTGTAAATTC
 1201 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1260
 ACGTAGGTTTAAGTCCAAGTCATTACTACAGTAATAGGTTTGTATGGAAGACATTTTAAG
 <---- 3.p53-BE ---->
 (Promotor)
 ATGCTAAACTACCTAAGAGCTATCTACCGTTCCAAAGCAATAGTGACTTTGAACAGTGTT
 1261 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1320
 TACGATTTGATGGATTCTCGATAGATGGCAAGGTTTCGTTATCACTGAAACTTGTACAA
 CACCAGAGCACGAAAGAATTACAAGATTTTTTTTTTAAAGAAAATTGGCCAGGAAATAATG
 1321 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1380
 GTGGTCTCGTGCTTTCTTAATGTTCTAAAAAAATTTCTTTTAACCGGTCCTTTATTAC
 AGTAACGAAGGACAGGAAGTAATTGTGAATGTTTAATATAGCTGGGGCTATGCGATTGG
 1381 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1440
 TCATTGCTTCCTGTCCTTCATTAACACTTACAAATTATATCGACCCCGATACGCTAAACC
 CTTAAGTTGTTAGCTTTGTTTTCTCTTGAGAAATAAAAACTAAGGGGCCCTCCCTTTTC
 1441 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1500
 GAATTCACAATCGAAACAAAAGGAGAACTCTTTATTTTTGATTCCCCGGGAGGGAAAAG
 AGAGCCTTATGGCGCAACATCTGTACTTTTTTCATATGGTTAACTGTCCATTCCAGAAACG
 1501 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1560
 TCTCGGAATACCGGTTGTAGACATGAAAAGTATACCAATTGACAGGTAAGGTCTTTGC
 TCTGTGAGCCTCTCATGTTGCAGCCACAACATGGACAGCCCAGTCAAATGCCCCGCAAGT
 1561 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1620
 AGACACTCGGAGAGTACAACGTCCGTGTTGTACCTGTCCGGTCAGTTTACGGGGCGTTCA
 CTTTCTCTGAGTGACTCCAGCAATTAGCCAAGGCTCCTGTACCCAGGCAGGACCTCTGCG
 1621 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1680
 GAAAGAGACTCACTGAGGTCGTTAATCGGTTCCGAGGACATGGGTCCGTCTCTGGAGACGC
 CTCTGAGCTCCATTCTCCTTCAAGACCTCCCCAACTTCCAGGTTGAACTACAGCAGAAG
 1681 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1740
 GAGACTCGAGGTAAGAGGAAGTTCTGGAGGGGTTGAAGGGTCCAACCTTGATGTCGTCTTC

Fig. 10 (Fortsetzung II)

1741 CCTTTAGAAAGGGCAGGAGGCCGGCTCTCGAGGTCTCACCTGAAGTGAGCATGCCAGCC
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1800
 GGAAATCTTTCCCGTCCTCCGGCCGAGAGCTCCAGGAGTGGACTTCACTCGTACGGTCCG

 1801 ACTGCAGGAACGCCCCGGGACAGGAATGCCATTGTGCAACGAACCTGACTCCTTCCT
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1860
 TGACGTCTTGGCGGGCCCTGTCTTACGGGTAAACACGTTGCTTGGGACTGAGGAAGGA

 1861 CACCCTGACTTCTCCCCCTCCCTACCCGCGCGCAGGCCAAGTTGCTGAATCAATGGAGCC
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1920
 GTGGGACTGAAGAGGGGGAGGGATGGGCGCGCGTCCGGTTCAACGACTTAGTTACCTCGG

 1921 CTCCCCAACCCGGGCGTTCCCCAGCGAGGCTTCTTCCCATCCTCCTGACCACCGGGGCT
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 1980
 GAGGGGTTGGGCCCCGAAGGGGTGCTCCGAAGGAAGGGTAGGAGGACTGGTGGCCCCGA

 1981 TTTCGTGAGCTCGTCTCTGATCTCGCGCAAGAGTGACACACAGGTGTTCAAAGACGCTTC
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2040
 AAAGCACTCGAGCAGAGACTAGAGCGCGTTCTCACTGTGTGTCCACAAGTTTCTGCGAAG

 2041 TGGGGAGTGAGGGAAGCGGTTTACGAGTGACTTGGCTGGAGCCTCAGGGGCGGGCACTGG
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2100
 ACCCCTCACTCCCTTCGCCAATGCTCACTGAACCGACCTCGGAGTCCCCGCCCGTGACC

 2101 CACGGAACACACCTGAGGCCAGCCCTGGCTGCCAGGCGGAGCTGCCTCTTCTCCCGCG
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2160
 GTGCCTTGTGTGGGACTCCGGTCGGGACCGACGGGTCCGCCTCGACGGAGAAGAGGGCGC

 2161 GGTGGGTGGACCCGCTCAGTACGGAGTTGGGGAAGCTCTTCACTTCGGAGGATTGCTCA
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2220
 CCAACCACCTGGGCGAGTCATGCCTCAACCCCTTCGAGAAAGTGAAGCCTCCTAACGAGT

 2221 ACAACCATGCTGGGCATCTGGACCCTCCTACCTCTGGTGATCCCTCTCCTGCCCGGGTGG
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2280
 TGTGGTACGACCCGTAGACCTGGGAGGATGGAGACCACTAGGGAGAGGACGGGCCCCACC

 2281 AGGCTTACCCCGTCTTAGTCCCGGGGATAGGCAAAGTGGGGCGGGCGCGGGACGCGTGCG
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2340
 TCCGAATGGGGCAGAATCAGGGCCCCCTATCCGTTTACCCCGCCCGCGCCCTGCGCACGC

 2341 GGATTGCGGGCGGCAGCGGCGCACGCGGGCACCTGGGAGCGGCGGGCTGCTGCGGGAGGCG
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2400
 CCTAACGCCCGCGTCGCGCGCTGCGCCCGTGGACCCTCGCCGCCCGACGACGCCCTCCGC

 2401 TTGGAGACTGGCTCCCGGGGGCTGTAGGACCTTCCCTCAGGCCCGGGTGCTCAGAACGA
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2460
 AACCTCTGACCGAGGGCCCCCGACAATCCTGGAAGGGAGTCCGGGCCACGAGTCTTGCT

 2461 TGGAGGACTTGCTTTTCTTGGGCCTTGATGCGAAGTGCTGATCCCGCTGGGCAGGCGGGG
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2520
 ACCTCCTGAACGAAAAGAACC CGGAAC TACGCTTCACGACTAGGGCGACCCGTCCGCCCC

 2521 CAGCTCCGGCGCTCCTCGGAGACCACTGCGCTCCACGTTGAGGTGGGCGTGGGGGGCGGA
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2580
 GTCGAGGCCGCGAGGAGCCTCTGGTGACGCGAGGTGCAACTCCACCCGACCCCCCGCCT

 2581 CAGGAATTGAAGCGGAAGTCTGGGAAGCTTTAGGGTCGCTGGAGGGGGACCCCGGTTGGA
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2640
 GTCCTTAACTTCGCCTTCAGACCTTCGAAATCCAGCGACCTCCCCCTGGGGCCAACCT

<---- 4.p53-BE ---->
 (Intron)

2641 GAGAGGAGCGGAACCTCTGGACAAGCCCTGACAAGCCAAGCCAAAGGTCCGCTCCGGCGC
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2700
 CTCTCCTCGCCTTGAGGACCTGTTCGGGACTGTTCCGGTTCGGTTTCCAGGCGAGGCCGCG

Fig. 10 (Fortsetzung III)

2701 GGGTGGGTGAGTGC GCGCCGCCCGCGGGGCGGGGAGAGAGCCTACAGCCTTCAGAACA
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2760
 CCCACCCACTCACGCGCGGCGGGGCGCCCCGCCCCCTCTCTCGGATGTCGGAAGTCTTGT
 CATATTGCTCATTTTCTGGCAGTTCTCAGACGTAGGAAATAAGTCAGCACCGAAGCAGTG
 2761 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2820
 GTATAACGAGTAAAAGACCGTCAAGAGTCTGCATCCTTTATTAGTCGTGGCTTCGTCAC
 GTTAAGCCGGAGGGCTCGGAAGAAGGACCTTTTCTTTCTCGAAAAAGTTATATGGGGG
 2821 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2880
 CAATTCGGCCTCCCGAGCCTTCTTGCCGTGGAAAAGAAAGAGCTTTTCAATATACCCCC
 CTGAATGAGCTTCTGGAGGCTTGTTTACCCTTTTTTATTGTCACACAGAAAAGGAACTG
 2881 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 2940
 GACTTACTCGAAGACCTCCGAACAAATGGCAAAAAATAACAGTGTGTCTTTTCCTTTGAC
 CCTGTCTCCCTTCCGGGAATTCTCTCTTTAAGACTGTAAGTCGCTGCCTGAGTGGTTTC
 2941 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3000
 GGAACAGAGGGAAGGCCCTTAAGAGAGAAATTCTGACATTCAGCGACGGACTCACCAAAG
 ATTTTGTGTTTGTGTTTTCTGCCCTTCTCTTTCTTCTTTTGCCCTTTCTTAGCTTGCACTCC
 3001 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3060
 TAAACCAAAACAAAAAGACGGGAAGAGAAAGAAACGGGAAAGAATCGAACGTGAGG
 CATGGTGATTTCTGCTTGGTCTCCTGCTGGGGTTGGTGGTACTCGTTCCCACCGCACAGA
 3061 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3120
 GTACCACTAAAGACGAACCAGAGGACGACCCCAACCACCATGAGCAAGGGTGGCGTGTCT
 ACCCGGCGCCTATTATTGGCCAAGAACTTGAGCAGCCTGTTTTGAAAAGTCCCTCGCTC
 3121 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3180
 TGGGCCGCGGATAATAACCGTTCTTTGAACTCGTCGGACAAAACCTTTTCAGGGAGCGAG
 AGAAATGCCAGCTTGCAGATGGCTAATCAAAG
 3181 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 3212
 TCTTTACGGTCGAACGTCTACCGATTAGTTTC

Fig 11

Variationen in der p53-Bindungsregion von Fig. 8

1. p1140 IMI

p1140 GGACAAGCCCTGACAAGCCA

p1140 IMI GG**AAA**AGCCCTGACAAGCCA

↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 2270 (C→A)

2. p1140 IMII

p1140 GGACAAGCCCTGACAAGCCA

p1140 IMII GG**AAA**AGCCCTGA**AA**AGCCA

↑

↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 2270 (C→A)

2280 (C→A)

3. p1140 IMIII

p1140 GGACAAGCCCTGACAAGCCA

p1140 IMIII GG**AAAT**CCCTGA**AAAT**CCA

↑

↑

↑

↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 2270 (C→A)

2273 (G→T)

2280 (C→A)

2283 (G→T)

4. p1140 IMIV

21/26

p1140

GGACAAGCCCTGACAAGCCA

p1140 IMIV

GCACAAGCCCTCACAAGCCA

↑

↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 2268 (G→T)
2278 (C→A)

Fig. 12

Variationen in der p53-Bindungsregion von Fig. 9

1. p1141 IMIII

p1141	GGACAAGCCCTGACAAGCCA
p1141 IMIII	GG AAAAT CCCTG AAAAT CCA
	↑ ↑ ↑ ↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 2270

2273

2280

2283

2. p1141 1p53

p1141	AGAGATGCCCAAAGTGT
p1141 1p53	AGAGAT T CCCAA A ATGT
	↑ ↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 50

57

3. p1141 2p53

p1141	AATGTTGCTTAAGCTTTT
p1141 2p53	AATGTT T CTTAAG A TTTT
	↑ ↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 443

450

4. p1141 3p53

p1141 AAACTACCTAAGAGCTATCT
 p1141 3p53 **ACA**ATACCTAAGAGCTATCT
 ↑ ↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 1268 (A→C)
 1270 (C→A)

5. p1141 ΔBgl

 <---- 1.p53-BE ---->
 p1141 AATAACCTTT**AGAGATGCCCAA**ACTGTTTTCCCCAGAACA
 p1141ΔBgl AATAACCTTT**A**-----**GATCT**CCCCAGAACA

6. p1141 ΔSpe

 <---- 2.p53-BE ---->
 p1141 CATCTTTGCC**AA**TGTTGCTTAAGCTTTTTGGCTACATT
 p1141ΔBgl CATCTTTGCC**A**-----**CTAGT**GGCTACATT

7. p1141 ΔMph

 <---- 3.p53-BE ---->
 p1141 AATTCATGCT**AA**ACTACCTAAGAGCTATCTACCGTTCCAA
 p1141ΔBgl AATTCATGCT**ATGCA**-----**TACCGTTCCAA**

Fig. 13

Variationen in der p53-Bindungsregion von Fig. 10

1. p1142 TAG

Mutation der Positionen: 2227 (A→T)
2228 (T→A)

2. p1142 IMIII

p1142 GGACAAGCCCTGACAAGCCA
p1142 IMIII GG**AAA**TCCCTGA**AAA**TCCA
 ↑ ↑ ↑ ↑

Positionen der Mutationen (fett und Pfeil): 2662 (C→A)
2665 (G→T)
2672 (C→A)
2675 (G→T)

3. p1142 ΔBgl

 <---- 1.p53-BE ---->
p1142 AATAACCTTTAGAGATGCCCA**AA**CTGTTTTCCCCAGAACA
p1142ΔBgl AATAACCTTT**A**-----GATCTCCCCAGAACA

4. p1142 ΔSpe

 <---- 2.p53-BE ---->
p1142 CATCTTTGCCAATGTTGCTTAAGCTTTTTGGCTACATTT
p1142ΔBgl CATCTTTGCC**A**-----CTAGTGGCTACATTT

5. p1142 ΔMph

<----- 3.p53-BE ----->

p1142

AATTCATGCTAAACTACCTAAGAGCTATCTACCGTTCCAA

p1142ΔBg1

AATTCATGCTATGCA-----TACCGTTCCAA

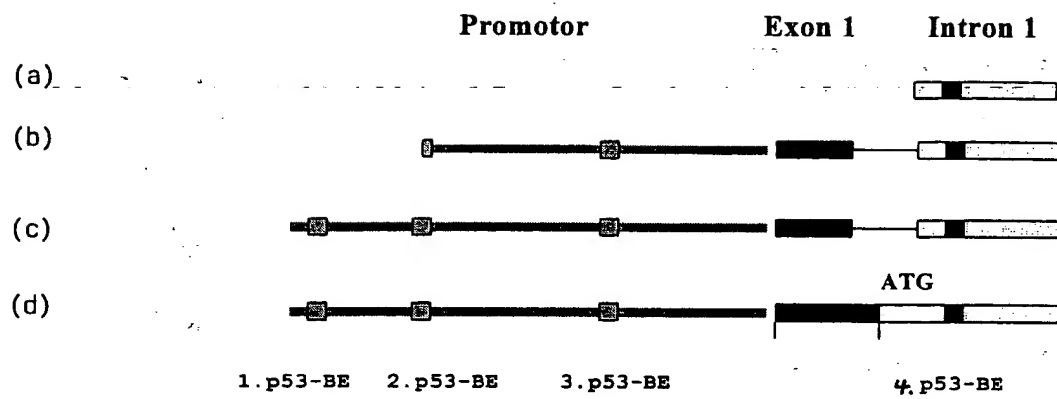


Fig. 14